

**Der prognostische und prädiktive Wert der
FDG-PET beim hepatozellulären Karzinom
vor und nach Radioembolisation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Julien Bruhman
aus Strasbourg / Frankreich
2019

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof.Dr.med. Samer Ezziddin
2. Gutachter: Prof.Dr.med. Bernd Pöttsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 31.10.2018

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Hepatozellulären Karzinoms	7
1.2 Pathogenese des Hepatozellulären Karzinom	9
1.3 Pathologie Stadieneinteilung und Metastasierung des HCC	10
1.3.1 Makroskopische Wachstumsformen	10
1.3.2 Histologische Klassifikation	10
1.3.3 Metastasierung	11
1.3.4 Grading	11
1.3.5 Stadieneinteilung/Staging	12
1.4 Klinik Diagnostik und Prognose des HCC	14
1.4.1 Klinik	14
1.4.2 Diagnose	14
1.5 Therapie des HCC	18
1.5.1 Chirurgische Therapie	19
1.5.2 Lebertransplantation	20
1.5.3 Ablationsverfahren	21
2. PET/CT	22
2.1 Entwicklungsgeschichte	23
2.2 Funktionsprinzip	24
2.3 Akquirierung der Bilddaten	27
2.4 Standard Uptake Value (SUV)	28
3. Die Selektiv Interne Radiotherapie (SIRT)	29
3.1 Funktionsprinzip	29
3.2 ⁹⁰ Yttrium Mikrosphären	30
3.3 Dosimetrie	32
4. Material und Methoden	33
4.1 Daten	33
4.2 MAA-Angiographie	35

4.3 Die FDG PET/CT Untersuchung	35
4.4 Radioembolisation	36
4.5 Auswertung des Therapieerfolgs	37
4.6 Statistische Auswertung	39
5. Ergebnisse	38
5.1 Uni- und Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenszeiten	38
5.2 Toxizität	46
6. Diskussion	47
6.1 FDG-PET im Rahmen der Radioembolisationstherapie	47
6.2 FDG-metabolische Beurteilung vor SIRT	48
6.3 FDG-metabolisches Ansprechen	49
6.4 Limitierungen	51
7. Zusammenfassung	51
Abbildungsverzeichnis	53
Tabellenverzeichnis	54
Literaturverzeichnis	55
Veröffentlichung	68
Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
PET-CT	Positronenemissions- Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
TNM	Tumor Nodes Metastasen
CR	Complete Remission
PR	Partial Remission
SD	Stable Disease
PD	Progressive Disease
MAA	Macroaggregated Albumin-Angiogramm
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
BCLC	Barcelona Classification of Liver Cancer
RITA	Radiofrequenzinduzierte Thermoablation
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
EASL	European Association for the Study of the Liver
SIRT	Selective internal Radiation Therapy
SUV	Standard uptake value
FDG	Fluodesoxyglucose
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

1 Einleitung

1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Hepatozellulären Karzinoms

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein maligner Tumor, der sich aus Leberzellen herausdifferenziert. Neben anderen primären Leberneoplasien wie Cholangiozellulärem Karzinom, Hepatoblastom und Angiosarkom ist das HCC mit etwa 90 % aller primären Leberkarzinome der häufigste primäre Leberzelltumor.

Bei geschätzten 500.000-1.000.000 jährlichen Neuerkrankungen und ca. 600.000 Todesfällen liegt das HCC an sechster Stelle aller weltweiten Krebserkrankungen (Sherman et al., 2010).

Derzeit ist das HCC weltweit die dritt-häufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Lungen- und Magenkarzinom (Parkin, 2001)

Es gibt große geographische Unterschiede bei der Inzidenz des HCC, da die meisten Fälle (85 %) in sogenannten Entwicklungsländern vorkommen, wobei die höchsten Inzidenzraten (bis zu 30/100000) in Ländern vorzufinden sind, in denen die Hepatitis B Virus-Infektion endemisch ist: Südostasien und Sub-sahara (El-Serag, 2011).

Im Vergleich hierzu findet man in den USA und Europa trotz steigender Tendenz deutlich niedrigere Inzidenzraten von ca. 5-10/100.000.

Der Häufigkeitsgipfel liegt in Afrika und Asien zwischen dem 3.-4. Lebensjahrzehnt, in Europa und den USA dagegen zwischen dem 5.-6. Lebensjahrzehnt (Parkin et al., 2001; Herold 2012). Diese geographischen Unterschiede lassen sich hauptsächlich durch die unterschiedliche Infektionsraten mit dem Hepatitis B Virus erklären (Allgaier et al., 2002; Montalto et al., 2002).

Der in den Industrieländern zu beobachtende Anstieg der HCC-Inzidenz wird auf die dort herrschende Hepatitis-C-Endemie zurückgeführt (El-Serag 2004).

Die Hauptrisikofaktoren des HCC sind virale Erkrankungen (chronische HBV- und HCV-Infektion) und toxische Noxen (Alkohol und Aflatoxin). Das HCC tritt in über 90 Prozent der Fälle im Rahmen einer als Endstufe aller chronischen Lebererkrankungen geltenden Leberzirrhose auf.

Die Leberzirrhose entwickelt sich hauptsächlich auf der Grundlage einer chronischen Hepatitis B (50 % aller HCC) und C (25 % aller HCC), wobei in Asien und Afrika die

chronische Hepatitis-B Infektion während in Europa, den USA und Japan die chronische Hepatitis-C Infektion als Hauptursache für die Entstehung des HCC gilt (Parkin 2001).

Die Leberzirrhose entsteht jedoch zunehmend auf der Grundlage des chronischen Alkoholmissbrauches und der nicht-alkoholisch induzierten Steatohepatitis. Demzufolge nimmt deren Bedeutung in der Ätiologie des HCC zu (Liaw et al., 2009; Schütte et al., 2009).

Somit gilt die Leberzirrhose, welche auf der Grundlage einer HBV-Infektion entsteht, als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung des HCC. Weltweit ist die HBV-Infektion für etwa 50 % der HCC bei Erwachsenen und alle bei Kindern auftretenden Fälle verantwortlich (El-Serag, 2011).

Als weitere, jedoch seltene ätiologische Faktoren kommen: Aflatoxine, Steroide, Autoimmunhepatitiden und Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, α 1 Antitrypsin-Mangel, Glykogenspeicherkrankheit Typ 1, hereditäre Tyrosinämie, Morbus Wilson) in Frage (Evert, 2008).

Das Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren, wenn beispielsweise auf dem Boden einer Virushepatitis eine zusätzliche Exposition auf Aflatoxin oder chronischen Alkoholabusus stattfindet, erhöht das Erkrankungsrisiko signifikant (Hasan et al., 2002; Yu, 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass in fast allen Populationen eine deutliche Geschlechterprädisposition herrscht, da Männer insgesamt häufiger an einem HCC erkranken als Frauen. In Latein- und Nordamerika erkranken Männer 2-3 häufiger als Frauen (El-Serag et al., 2003), in einigen Hochrisikogebieten sogar bis zu 6 Mal häufiger (Nair et al., 2002; El Saadany, S. et al., 2002).

Gründe dafür sind, erstens die Tatsache das Männer häufiger von chronischen Lebererkrankungen insbesondere Hepatitiden betroffen sind, zweitens die höhere Prävalenz des Alkoholkonsums bei Männer. Neuere Studien zeigen eine Tendenz in Richtung steigende Anzahl an Erkrankungen bei Frauen, diese werden zunehmend dem gesellschaftlichen Wandel zugeschrieben (Bosetti et al., 2008).

1.2. Pathogenese des Hepatozellulären Karzinoms

Das primäre HCC ist ein maligner epithelialer Tumor welcher in über 80 Prozent der Fälle in einer zirrhotisch umbauten Leber entsteht (Allgaier et al., 2002).

Es gibt jedoch, abhängig von der ätiologischen Genese der Zirrhose, deutliche Unterschiede in der Pathogenese des HCC. Es konnte festgestellt werden, dass das Auftreten bestimmter karzinogene Mutationen je nach Ätiologie der Zirrhose unterschiedlich vorkommen. So ist zum Beispiel das Hepatitis B Virus (HBV), da es sich mittels einer RNA-Reverse Transcriptase ohne Korrekturlesefunktion vervielfältigt, mit einer hohen Frequenz an karzinogene Mutationen assoziiert.

Es ist weiterhin bekannt dass sich das HBV im Wirtsgenom integriert und dort die hepatokarzinogenese fördert. Dies macht beim HBV ein neoplastischer Prozess wahrscheinlicher. Das HCV integriert sich dagegen nicht im Wirtsgenom, es kann jedoch doppelstrang Mutationen bewirken und eine erhöhte Mutationsfrequenz fördern. (Dhanasekaran et al., 2016).

Das höchste Risiko ein HCC zu entwickeln wird allerdings bei der hereditären Hämochromatose beobachtet. Man sieht nämlich dass 45 % der Sterbefälle bei der hereditären Hämochromatose auf ein HCC zurückzuführen sind.

Die Inzidenz des HCC bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose liegt in den meisten Studien bei 8-10% (Elmberg et al., 2003). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko ein HCC zu entwickeln bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose, signifikant höher ist als bei anderen chronischen Lebererkrankungen. Dies basiert auf der Hypothese dass die übermäßige Eisenspeicherung die bei der Hämochromatose zu finden ist, ein hepatotoxisches und hepatokarzinogenetisches Potential aufweist. Es entstehen nämlich bei der sogenannten Fenton Reaktion reaktive Sauerstoffradikale die in der Zelle zu oxydativem Stress führen.

Dieser durch Eisen katalysierter oxydative Stress führt zu DNA Schäden, Protein Modifikationen und Lipid Peroxydationen mit der Folge einer erhöhten Mutationsrate (Kew, 2014). Bei einer Zirrhose durch eine Autoimmunhepatitis besteht dagegen ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entstehung eines HCC (Teufel et al., 2009)

Im Rahmen des zirrhotischen Umbaus kommt es zu Leberzellnekrosen und entzündliche Bindegewebsreaktionen. Die Hypoxie und der Nährstoffmangel führt zu

einer vermehrten Bildung und Anreicherung bindegewebiger Fasern, welche sich progressiv zu Bindegewebssträngen verbinden und sich von der ursprünglichen Läppchenstruktur der Leber abgrenzen. Dieser Umbau ist irreversibel. Infolgedessen entstehen sogenannte Regeneratknoten, welche von Bindegewebe umgeben sind und deren azinäre Struktur weitestgehend aufgehoben ist.

Die tumoröse Entstehung erfolgt letzten Endes durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren: die chronische Veränderung der Sauerstoff und Energiezufuhr der Hepatozyten bei gleichzeitig verändertem Metabolismus.

Die chronische Entzündung stellt einen Reiz zur erhöhten Mutationsrate der Hepatozyten-DNA dar. Durch die erhöhte Proliferation der Hepatozyten in den Regeneratknoten steigert sich die Wahrscheinlichkeit einer Fixation onkogener Mutationen (Parkin, 2001; Roessner, 2008).

Der durch Nekrosen entstehende Regenerationsreiz sowie pathologisch veränderte Mesenchymzellen führen zur erhöhten Mitoserate und letzten Endes zum Entstehen des HCC (Blum, 2003).

Je höher die Dauer und Intensität der Leberschädigung und der zugrundeliegenden Erkrankung umso höher die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Leberzirrhose oder eines HCC (Böcker et al., Pathologie 2008). Das HCC kann aber auch in einer nicht zirrhotischen Leber entstehen, wie zum Beispiel im Rahmen der HBV-Infektion (El-Serag, 2011).

1.3. Pathologie Stadieneinteilung und Metastasierung des Hepatozellulären Karzinoms

1.3.1. Makroskopische Wachstumsformen

Das HCC stellt sich makroskopisch in drei verschiedenen Wachstumsformen vor: Großknotig mit solitären Herden, diffus oder multizentrisch. Die großknotige Form entwickelt sich eher bei jüngeren Patienten ohne vorbestehende Leberzirrhose.

Die multizentrische Wachstumsform wird vor allem bei der virusbedingten Leberzirrhose beobachtet. Die seltenere diffuse Wachstumsform zeigt sich bindegewebsreich und ist

makroskopisch nur schwer von Zirrhoseknoten abgrenzbar. (Böcker et al., Pathologie 2008)

1.3.2. Histologische Klassifikation

Die von der WHO vorgeschlagene Klassifikation differenziert die Wachstumsformen des HCC nach der Anordnung der Tumorzellen, dem Bindegewebegehalt und dem Differenzierungsgrad der Zellen (Gibson, 1994).

Demnach wird unterschieden zwischen den trabekulären, pseudoglandulären, szirrhösen, soliden und fibrolamellären Typen. Bei der häufigsten Form, dem trabekulären Typ sind die Tumorzellen hochdifferenziert und bilden mehrschichtige Zellplatten, zwischen denen mit Endothel ausgekleidete Sinusoide liegen.

Beim pseudoglandulären Typ bilden sich drüsenartige Strukturen mit erweiterten Gallengängen. Diese Form kommt meistens in Kombination mit dem trabekulären Typ vor.

Der szirrhöse Typ kennzeichnet sich durch eine deutliche fibrose sowie zellarmes, sklerosiertes Narbengewebe. Dieses umgibt die Tumorzellen die eine sinusoidale Anordnung oder eine trabekuläre Wachstumsform aufzeigen. Zudem befinden Sie sich meistens unterhalb der Leberkapsel (Solaß et al., 2013).

Der solide Typ zeichnet sich durch ungeordnete, undifferenzierte und polymorphe Zellmassen aus. Der fibrolamelläre Typ ist eine Sonderform des HCC, welche meistens bei einer nichtzirrhotischen Leber jüngerer Patienten auftritt und mit einer deutlichen besseren Prognose assoziiert ist (Tannapfel, 2003).

1.3.3. Metastasierung

In HCC manifestiert sich in nur etwa 10 % der Fälle durch extrahepatische Metastasen wie Lungenfiliae, Lymphknotenmetastasen oder Knochenfiliae (Evert, 2008).

Die metastasierung erfolgt häufig über Einbruch in die Portal- oder Lebervenenäste.

Ein Überschreiten der Leberkapsel findet nur selten statt. Hämatogene extra-hepatische Metastasierung erfolgt meistens im Spätstadium.

Eine Lymphogene Metastasierung ist häufig und erfolgt hauptsächlich über die portalen und peripankreatischen sowie die hilusnahen Lymphknoten. Beim Vorhandensein einer extrahepatischen Erkrankung findet eine Lymphogene Metastasierung schätzungsweise in über fünfzig Prozent der Fälle statt (Katyal et al., 2000).

Extrahepatische Metastasen finden sich am häufigsten in der Lunge (30-50 %), in den Knochen (5-20 %), der Nebennieren (15 %), im ZNS und Peritoneum (5-10 %) , treten jedoch erst im Spätstadium auf (Flemming, Pathologe 2001).

1.3.4. Grading

Die verschiedenen Gradeinteilungen des HCC beruhen auf dem histologischen Erscheinungsbild. Man unterscheidet die Einteilung nach UICC, nach Edmondson und Steiner, nach WHO sowie die modifizierte Klassifikation nach Ishak (IARC/Press, Lyon 2000; Edmondson et al., 1954; Ishak et al., 2001).

Bei der Einteilung nach Edmondson & Steiner werden vier Grade unterschieden, wobei die Ähnlichkeit zu anderen Lebertumoren wie Adenome und atypische hyperplastische Knoten berücksichtigt wird. Die Einteilung nach WHO wird in drei Grade eingeteilt und orientiert sich an der Differenzierung der Zellen sowie deren Kern-plasma Relation. Bei der Grading-Klassifikation des HCC ist hingegen keine prognostische Relevanz beschrieben worden (Marrero, 2005).

1.1.5. Stadieneinteilung/Staging

Für das HCC gibt es 7 verschiedene Staging Systeme wobei es derzeit keinen Konsens darüber gibt welches von Ihnen das beste ist (Schacherer et al., 2009).

In unserer Studie wurde die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) klassifikation benutzt. Diese bezieht sich auf verschiedene Kriterien wie das Tumorstadium, die Leberfunktion, die Tumorbedingten Symptome und den Allgemeinzustand.

Das BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) Staging System ist ein Klassifikationssystem welches sich an die verschiedenen Therapieoptionen orientiert. In den letzten Jahren hat es sich als Standardklassifikation durchgesetzt (Llovet et al., 2003).

Die wichtigsten Prognosekriterien dieses Staging Systems beziehen sich auf den Tumorstatus (Anzahl und Größe der Tumoren, Ausbreitung des Tumors), die Leberfunktion (definiert durch das Child-Pugh Stadium) sowie den allgemeinen körperlichen Zustand des Patienten (definiert durch den Eastern Cooperative Oncology Group ECOG) (Llovet et al., 2008).

Patienten im sehr frühen Krankheitsstadium (very early stage, Stage 0) sind solche mit einer einzigen Tumorerläsion mit einem Durchmesser von ≤ 2 cm die als Karzinoma in situ diagnostiziert wurde. Diese Patienten eignen sich gut für eine Tumoresektion und zeigen eine posttherapeutische 5 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 90 % (Forner et al., 2014). Patienten im frühen Krankheitsstadium (early Stage, Stage A) haben zwischen und drei Tumorerläsion mit einem Durchmesser <3 cm.

Je nachdem wie die Leberfunktion (Child-Pugh Stadium) und wie groß die Tumorerläsionen sind, werden diesen Patienten kurative Therapieoptionen wie die Leberresektion, die Lebertransplantation oder die lokale ablativ Therapie durch perkutane Ethanol Injektion (PEI) angeboten. Patienten in diesem Stadium haben eine 50-75 % 5- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit (Forner et al., 2014; Greten et al., 2005; Llovet and Bruix, 2003).

Oberhalb dieser Grenzen befinden sich die Patienten in einem Zwischenstadium (Intermediate Stage, Stage B). Dieses ist durch verschiedene Aspekte charakterisiert: eine erhaltene Leberfunktion, einen großen (den oben genannten Grenzen überschreitend) oder multifokalen Tumor, fehlende vaskuläre Invasion oder extrahepatische Streuung, sowie Abwesenheit klinischer Symptome.

Unbehandelt haben diese Patienten eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten (Llovet and Bruix, 2003). Patienten in diesem Stadium profitieren von einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) (Bruix and Llovet, 2009). Diese ermöglicht Ihnen eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (Forner et al., 2010). Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (advanced Stage, Stage C) zeigen Gefäßinvasionen oder extrahepatische Streuung.

Diese Patienten leiden unter krankheitsspezifischen Symptome und haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 7 Monaten. Der Krankheitsverlauf ist bei diesen Patienten hauptsächlich von der jeweiligen Leberfunktion abhängig. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden das eine Therapie mit dem Thyrosinkinase Inhibitor

Sorafenib zu einem Überlebensvorteil führt. Demnach ergab sich eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 10.7 Monaten bei Anwendung von Sorafenib gegenüber 7.8 Monaten bei Anwendung eines Placebos (Zhang et al., 2010). Patienten im Endstadium (Endstage, Stage D) zeigen eine hohe Tumorlast sowie einen ECOG Status von 3 bis 4. Diese Patienten haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 3 Monaten. Bei ihnen sind nur Palliative Therapien anwendbar (Llovet et al., 2003). Bezogen auf die Überlebensstratifikation ist das BCLC Klassifikationssystem den anderen Systemen überlegen (Marrero, 2005).

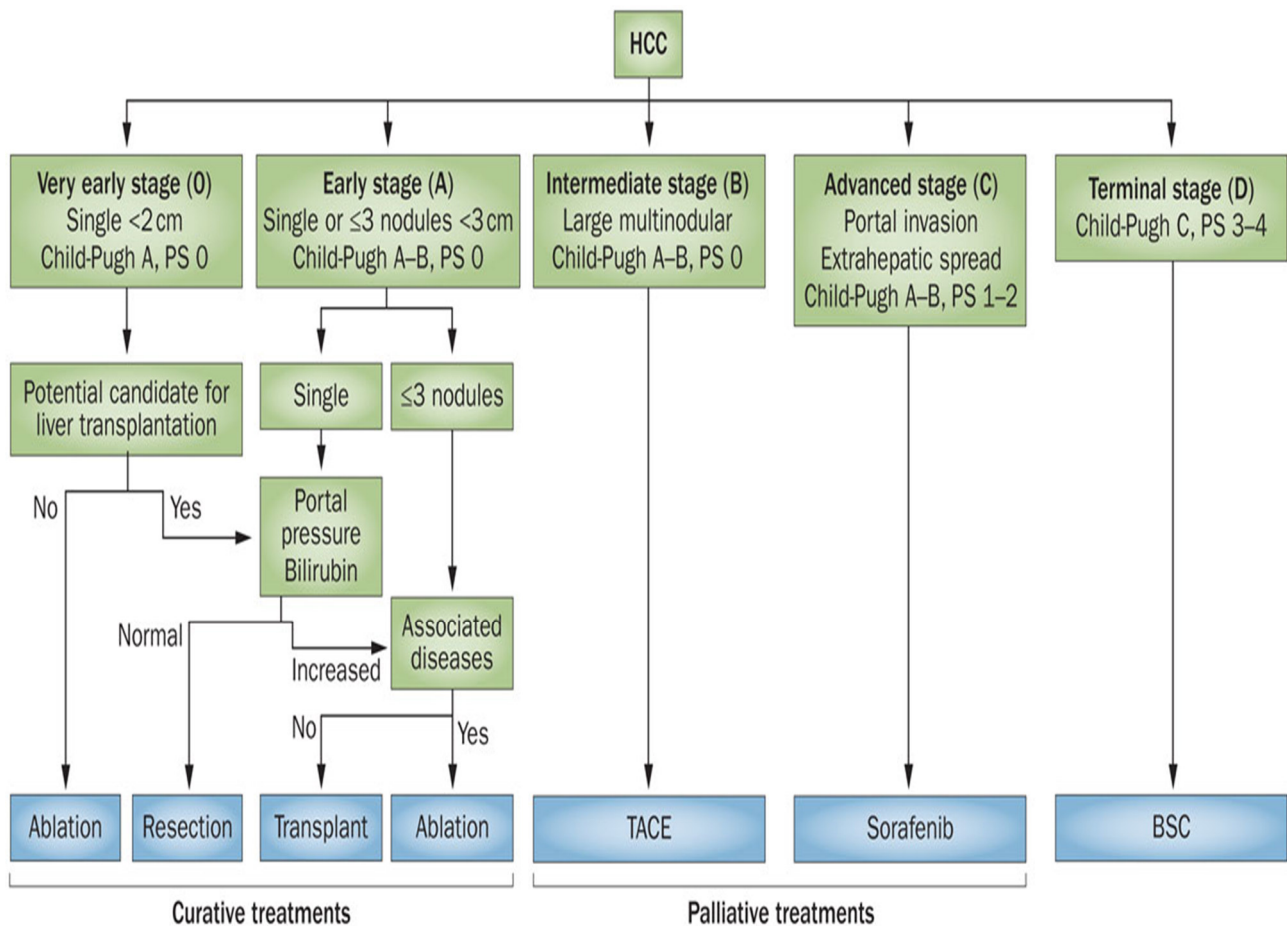


Abb 1: BCLC Staging Klassifikation (aus: Forner et al 2014: Nature Reviews Clinical Oncology: Treatment of hepatocellular Carcinoma)

Zur Indikationsstellung vor Lebertransplantation werden dagegen die Milan Kriterien benutzt. Diese von Mazzaferro (1996) beschriebenen Kriterien dienen zur Einschätzung des Rezidivrisiko, sowie der Überlebenswahrscheinlichkeit vor Lebertransplantation.

Sie haben insgesamt eine gute Vorhersagekraft und haben sich zum Goldstandard der Indikationsstellung zur Lebertransplantation etabliert.

Es werden folgende 3 Kriterien benutzt:

- 1) eine Läsion kleiner als 5 cm
- 2) bis zu drei Läsionen jede kleiner oder nicht größer als 3 cm
- 3) keine extrahepatische Manifestation oder vaskuläre Invasion.

Anhand dieser Kriterien kann eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % mit einer Rezidivrate von unter 15 % erreicht werden (Mazzaferro et al., 1996).

1.4. Klinik, Diagnostik und Prognose des HCC

1.4.1. Klinik

Im Frühstadium bleibt das HCC häufig symptomlos. Die ersten klinischen Symptome treten erst im fortgeschrittenem Stadium auf und sind unspezifisch wie z.B. Druckgefühl im rechten Oberbauch, sub-febrile Temperaturen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust und Nachtschweiß (Trevisani et al., 1995). Im Rahmen des HCC kann es zu paraneoplastischen Syndromen kommen. Unter Ihnen zählt man Hypoglykämien, Erythrocythosis, Hypercalciämie, Hypercholesterinämie, sowie Dysfibrinogenämie. Bei einer hohen Anzahl an Patienten findet man ebenfalls eine Thrombocytopenie oder eine Leukopenie.

Bei etwa 30 % der Patienten sind bei Diagnosestellung Symptome wie Aszites und bei 15-20 % ein Ikterus vorhanden. Als Erstmanifestation können auch einen therapieresistenten Aszites, eine Ösophagusvarizenblutung oder ein Hämoperitoneum auftreten (Herold et.al., Innere Medizin 2012). Es hat sich jedoch herausgestellt das gewisse Symptome in verschiedenen Regionen und Populationen unterschiedlich auftreten.

Eine Größenzunahme des Bauchumfangs tritt entweder als folge des Aszites, durch die chronische Leberzirrhose, oder auf der Grundlage eines schnell wachsenden Tumors

auf. In seltenen Fällen kann die Erkrankung auch ohne vorherige Symptome durch eine zugrundeliegende zentrale Nekrose oder eine akute Hämorrhagische Blutung zum Tode führen. Knochenschmerzen werden bei 3-12 % der Patienten beobachtet. In Autopsien werden jedoch bei ungefähr 20 % der Patienten Knochenmetastasen nachgewiesen. Das häufigste Symptom ist jedoch die Hepatomegalie, welche bei 50-90 % der Patienten auftritt.

Eine begleitende Splenomegalie tritt häufig als Folge einer portalen Hypertension auf. Gewichtsverlust sowie muskuläre Atrophie sind häufige Begleiterscheinungen, die besonders bei schnell wachsenden oder großen Tumoren auftreten. Fieber tritt ungefähr bei 10-50 % der Patienten auf. Die verschiedenen Zeichen der chronischen Leberzirrhose sind häufig anzutreffende Symptome, zu Ihnen zählen: Ikterus, dilatierte abdominale Venen, Palmarerythem, Gynäkomastie, testikuläre Atrophie und periphere Ödeme.

Das Budd-Chiari Syndrom kann als Folge eines Einwachsens des HCC in den Lebervenen auftreten. Dieses stellt sich vor mit der Trias : abdominale Schmerzen, Aszites sowie Hepatomegalie.

1.4.2. Diagnose

Ein HCC wird meistens im Rahmen sonographischer Screeninguntersuchungen entdeckt (Trevisani et al., 1995). Die Frühdiagnose des HCC ist jedoch durch die Tatsache, dass 40 Prozent der Patienten keine klinischen Auffälligkeiten zeigen, sehr erschwert (Bruix, 2001).

Laut aktuellen europäischen Leitlinien ist die nichtinvasive Schnittbilddiagnose des HCC für fokale >1 cm messende Läsionen in einer zirrhotischen Leber klinischer Standard.

Die Verdachtsdiagnose wird primär durch die Sonographie gestellt.

Besteht eine Raumforderung von mindestens 1cm Durchmesser wird die Diagnostik durch 4-Phasen-Kontrastmittel CT oder MRT ergänzt. Zeigen sich dann HCC typische radiologische Kriterien in eine oder zwei Bildgebungen, gilt die Diagnose als gesichert.

Laut Leitlinien gilt die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym bei Patienten mit Hochrisiko als ausreichend sicheres Kriterium für den Nachweis eines

HCC (Pereira, 2014). Falls sich diese radiologischen Kriterien nicht darstellen, wird die Diagnostik durch eine Histologie ergänzt (Bischoff, 2015). Die laborchemische Untersuchung hat bei der Diagnosestellung nur eine untergeordnete Bedeutung.

Es finden sich verschiedene Diagnosealgorithmen, im Rahmen dieser Arbeit benutzen wir die EASL Diagnosekriterien. Diese bedienen sich ausschließlich bildgebender und histologischer Befunde, während Laborwerte bei der Diagnosestellung keine Rolle spielen.

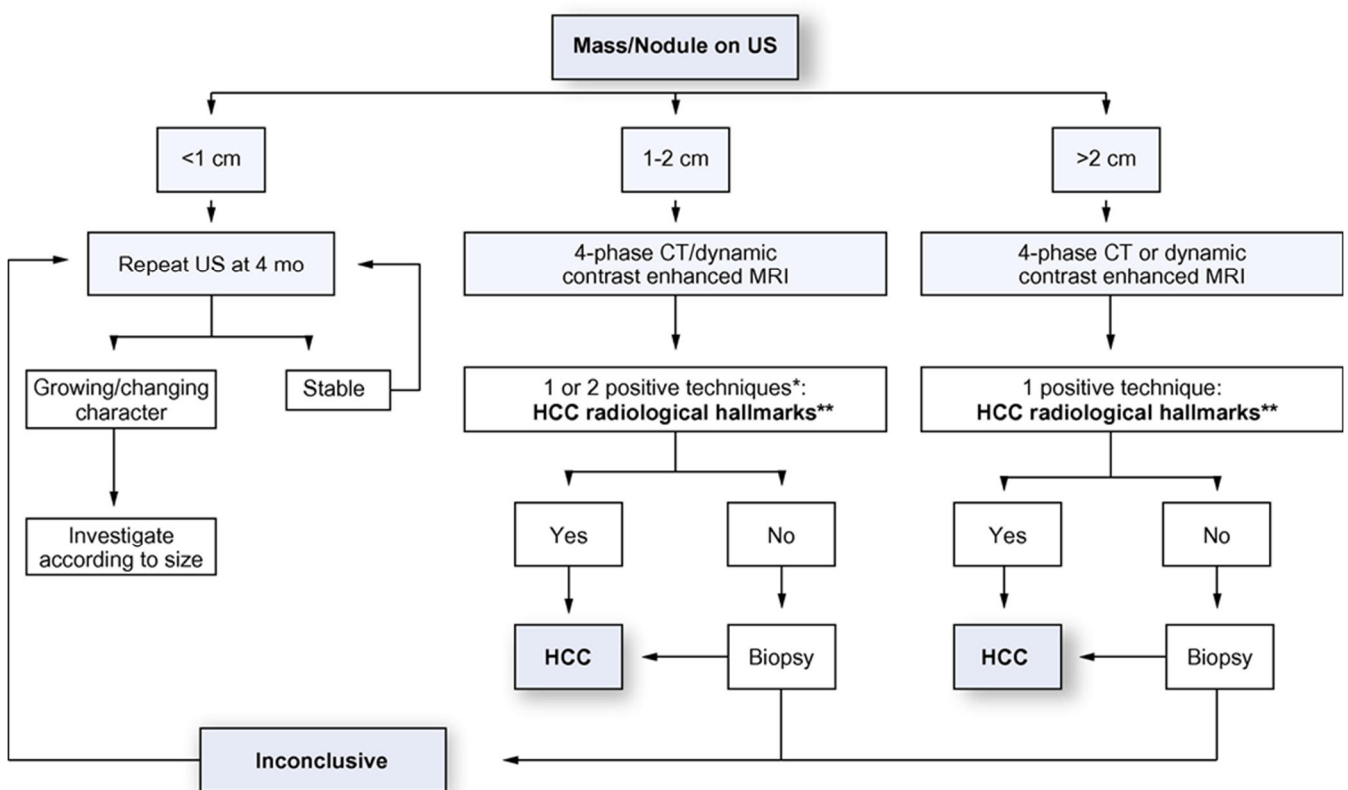


Abb 2: Diagnosealgorithmus HCC nach (EASL-EORTC) European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Der Nachweis des onkofetalen Antigens Alpha-1-Fetoprotein (AFP), ein Glykoprotein, das beim gesunden Erwachsenen in einer Konzentration von $<15 \mu\text{g/l}$ vorhanden ist, kann bei Konzentrationen $>20 \mu\text{g/l}$ auf einen HCC deuten. Dieses kann aber auch bei anderen Erkrankungen wie Embryonalzelltumoren, akute und chronische Hepatitiden,

Leberzirrhose sowie Lebermetastasen und ebenfalls Rahmen einer Schwangerschaft erhöht sein. Das AFP ist derzeit der meistverwendete Marker in der Diagnostik des HCC. Es zeigt jedoch eine Sensitivität von nur 39-65 %, sowie eine Spezifität zwischen 62 und 94 % und einen positiven Vorhersagewert zwischen 9-50 % (Farinati, 2006). Kleinere gut differenzierte Karzinome können mit normalen oder gering erhöhten AFP Werte einhergehen (Trevisani, 1995; Nomura, 1989). Es konnte beobachtet werden, dass bis zu 44 % aller HCC Patienten normale AFP Werte aufweisen (Trevisani, 1995).

Sonographie

Die sonographische Diagnostik des HCC hat eine Sensitivität von 34-84 %, dies ist jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers und der Qualität des Gerätes abhängig (Peterson, 2001).

Durch die Sonographie steht eine schnelle, nicht invasive und strahlenfreie Bildgebung des Leberparenchyms zur Verfügung. Das HCC stellt sich im Ultraschall als kleine rundliche, teils ovale Läsion mit glatter oder unregelmäßiger Begrenzungen dar.

Es kann jeweils multifokal, uninodulär oder diffus auftreten. Die Echogenität dieser Raumforderungen stellt sich im Vergleich zum gesunden Leberparenchym echoarm, isoechogen oder echoreich dar. Es konnte weiterhin gezeigt werden dass die Kontrastmittel-Sonographie maligne und benigne Leberräumforderungen mit einer sehr hohen Sensitivität von 95.8 % unterscheiden konnte. Insgesamt stellte sich heraus dass der positive prädiktive Wert der Kontrastmittel-Sonographie zur Diagnostik eines Lebertumors bei 95.4 % liegt. Somit ist Sie dem CT überlegen und dem MRT gleichwertig (Strobel, 2009). In der Dopplersonographie kann sich das HCC als gefäßreicher Tumor durchsetzt durch intratumorale Gefäßsignale darstellen.

Diese Signale können jedoch in kleineren Läsionen fehlen (Lencioni, 1996). Wenn ein HCC größer als 3 cm ist, kann es in der Sonographie mit hoher Genauigkeit diagnostiziert werden. Bei kleineren Befunden kann die Kontrastmittelsonographie ergänzend hinzugezogen werden (Rickes, 2003).

CT

Die CT-Darstellung als dreiphasig spiralförmige Erfassung des Leberparenchyms ist zur Standardmethode der klinischen Diagnostik geworden. Dabei werden vaskuläre Raumforderungen welche mit dem Bild eines HCC vereinbar sind dargestellt.

Dennoch ist die Sensitivität der Computertomographie in der Diagnostik des HCC relativ gering, da bei kleineren Läsionen (kleiner als 1 cm) nur 10 - 43 % der Tumoren dargestellt werden können (Lencioni, 2005).

MRT

Die Bedeutung der MRT in der Diagnostik des HCC hat durch die Entwicklung leberspezifischer Kontrastmittel an Bedeutung zugenommen. Die MRT besitzt eine hohe Sensitivität in der Diagnostik von HCC, welche größer oder gleich 1 cm sind.

Bei kleineren Läsionen erreicht sie jedoch nur eine eingeschränkte Darstellung (Bhartia, 2003). Zusammenfassend konnte festgestellt werden dass die CT und Kontrastmittel-MRT eine Treffsicherheit in der Diagnostik des HCC von über 80-90 % besitzen (Llovet, 2006).

Die CT und MRT werden zur Sicherung der Diagnose sowie zur Einschätzung der Metastasierung und des Gefäßeinbruch eines HCC eingesetzt.

Das typische Kontrastverhalten wird mit einem 3-phasig kontrastverstärkten Schnittbildverfahren nachgewiesen (Pereira, 2014).

Histologie

Die WHO-Klassifikation unterscheidet verschiedene Typen des HCC, wobei das Auftreten mehrerer Typen innerhalb eines Tumors keine Seltenheit darstellt (Gibson, 1978).

Von der Zytologie her sind die Zellen pleomorph mit verschobener Kern-Plasma-Relation und einer mindestens zweifach erhöhten Kerndichte. Man findet vergrößerte Zellkerne, die eine entrundete Struktur und prominente Nukleolen aufweisen. Man findet auch eosinophile Zelleinschlüsse und Mitosefiguren (Fleming, 2001)

Prognose

Das HCC hat insgesamt eine ungünstige Prognose. Die Überlebenszeit schwankt zwischen wenigen Wochen bis mehreren Monaten. In 80 % der Fälle ist der Tumor bei Diagnosestellung bereits inoperabel.

Die mediane Überlebenszeit bei unbehandelten Patienten liegt unter 12 Monaten und die 5-Jahresüberlebensrate bei <5 %.

Besonders ungünstig ist das HCC bei erhöhten AFP Werten (>100 ng/ml), Pfortaderthrombose und p53 Mutationen (International Agency for Research on Cancer (IARC); IARCPress, Lyon 2000).

Nicht selten leiden die Patienten schon vor Diagnosestellung durch die vorausgehenden chronischen Erkrankungen an einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand.

Bei kurativer Therapie werden 5-Jahres-Überlebensraten von 40-70 % für die Lebertransplantation, 20-50 % nach Leberteilresektion und 50 % nach Lokalablativtherapie erreicht. Die mediane Überlebenszeit bei palliativer Therapie liegt zwischen 6-12 Monaten (Herold et.al., Innere Medizin 2012).

1.5. Therapie des HCC

Das HCC ist oft dadurch gekennzeichnet, dass die Patienten sowohl an einer Leberzirrhose als auch an einem HCC leiden. Die Anwesenheit einer Leberzirrhose stellt eine erhebliche Einschränkung für die Durchführbarkeit einer chirurgischen Resektion, einer Ablationstherapie oder einer Chemotherapie dar. Dementsprechend muss bei der Therapie des HCC der Grad und Umfang der häufig vorhandenen nicht malignen chronischen Lebererkrankung berücksichtigt werden.

Eine Heilung des HCC ist nur durch eine vollständige Resektion des tumorösen Gewebes oder eine Lebertransplantation möglich. Die chirurgische Resektion hängt jedoch vom TNM-Stadium, dem Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Zirrhosestadium, Begleiterkrankungen) und dem Wunsch des Patienten ab.

Ebenso können lokale Therapieverfahren für eine zusätzliche Reduktion der Tumormasse herangezogen werden.

Da in den meisten Fällen eine kurative Therapie nicht mehr durchführbar ist, kommen verschiedene palliative Therapieansätze in Frage. Dazu zählen die perkutane Ethanolinstillation, die transarterielle Chemoembolisation, die Radiofrequenz oder Laser induzierte Thermoablation sowie die medikamentöse Therapie durch Sorafenib.

Die Therapie des HCC bedarf einer multidisziplinären Zusammenarbeit der verschiedenen involvierten Fachrichtungen u.a Internisten, interventionellen Radiologen, Chirurgen, Nuklearmedizinern und Onkologen.

Die verschiedenen Therapieoptionen werden in **Tabelle 1** dargestellt :

Tab. 1: Therapieoptionen für das HCC

Operativ :

- Resektion
- Lebertransplantation

Lokale ablative Therapien :

- Radiofrequenzablation (RFA)
- Perkutane Ethanol Injektion (PEI)

Regionale Therapieverfahren :

- Transarterielle Chemotherapie
- Transarterielle Embolization
- Transarterielle Chemoembolisation
- Transarterielle Radiotherapie:
 - 90 Yttrium Microsphere
 - 131 Iodine -Ethiodol

Systemische Therapien:

- Molekulare Targeted Therapies (Sorafenib)
- Chemotherapie
- Hormonelle Therapien²

Supportive Therapie

¹nach aktuellen Leitlinien wird die PEI nicht mehr empfohlen wenn eine Resektion oder RFA in Frage kommen

² nach aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen

1.5.1. Chirurgische Therapie

Voraussetzung zur chirurgischen Tumorresektion ist eine ausreichend erhaltene Leberfunktion, deren Reservekapazität die postoperative Regeneration der Leber ermöglichen soll. Daher ist das Ausmaß des zirrhotischen Umbaus der Leber ein entscheidendes Kriterium bei der Auswahl der Therapie. Insgesamt kommen ca. 20 % der Patienten für die kurative chirurgische Therapie in Frage (Blum, 2003).

Die chirurgische Resektion kommt grundsätzlich bei Patienten im UICC Stadium I und II und Child A in Frage. Diese erfolgt als Hemihepatektomie, erweiterte Hemihepatektomie, Lobektomie, Segmentresektion sowie typische und atypische Keilresektion. Die Rezidivrate bleibt auch bei nachgewiesener R0 Resektion deutlich erhöht, da die kumulative Rezidivrate über einen 5- Jahreszeitraum zwischen 62-100 % liegt (Spangenberg, 2004). Die wichtigsten Ursachen dieser hohen Rezidivquoten sind intrahepatische Mikrometastasen und die Multizentrität der Tumoren, die ein Boden zur Entstehung neuer Herde darstellen (Blum, 2003).

In einer Metaanalyse betrug die Überlebensrate nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 66 %, 39 % und 21 % während eine Klinikletalität von 13 % festgestellt werden konnte (Zieren, 1994).

Insgesamt ist die Hepatektomie mit einem hohen Risiko vergesellschaftet, da sie mit einer Mortalitätsrate von 5-10 % einhergeht. Hauptursache für dieses Risiko ist die zugrundeliegende Leberzirrhose und das damit einhergehende Leberversagen.

1.5.2. Lebertransplantation

Die Lebertransplantation kann ebenfalls bei Patienten in den Stadien UICC I und II sowie Child B und C vorgenommen werden. Diese Therapie zeigt deutlich bessere Ergebnisse als die Resektion, da eine 5 Jahresüberlebenszeit von etwa 70 % erreicht wird und niedrige Rezidivraten von nur 15 % festgestellt werden (Sala et al., 2004). Besonders günstige Ergebnisse sind bei Lebertransplantation bei Patienten mit Leberzirrhose und begrenztem HCC zu erzielen.

Bei UICC Stadien über III ist dagegen mit einer schlechteren Prognose zu rechnen, da die 5 Jahresüberlebensrate bei 10-20 % liegt (Pichlmayr, 2000).

Bei Patienten mit einer einzigen Läsion < 5 cm oder bis zu 3 Läsionen < 3 cm wurde dagegen eine 5 Jahresüberlebenszeit von über 70 Prozent erreicht.

Zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Lebertransplantation werden die Mailand Kriterien herangezogen, welche die maximale Größe des Tumors sowie die Anzahl der Herde berücksichtigen (Mazzafero et al., 1996). Elektive Lebertransplantationen werden prinzipiell nach dringlichkeitsgrad alloziert. Dieser wird anhand eines sogenannten MELD-Score (MELD = Model for Endstage Liver Disease), der die Wahrscheinlichkeit eines Patienten innerhalb von 3 Monaten zu versterben einschätzt, evaluiert.

Da die tatsächliche Dringlichkeit einer Transplantation für das HCC jedoch nicht durch den Meld adäquat erfasst wird, erfolgt die Einschätzung anhand eines sogenannten match-MELD. Nach den match-MELD Zuweisungskriterien muss bei einem Patienten, ein Tumor zwischen 2 und 5 cm oder 2 bis 3 kleine Tumoren zwischen 1 und 3 cm Durchmesser nachgewiesen werden. Weiterhin muss der Patient frei von extrahepatischer Metastasierung und makrovaskulärem invasivem Wachstum sein.

Die Diagnose muss nach folgenden Kriterien gestellt werden :

1. Durch Biopsie oder
2. AFP > 400 ng/ml und ein positiver Befund mit Hypervaskularisation mit Hilfe eines bildgebenden Verfahrens (Spiral-CT, MRT, Angiographie) oder
3. zwei positive Befunde mit Hypervaskularisation mit Hilfe zweier verschiedener bildgebender Verfahren (Spiral-CT, MRT, Angiographie).

(Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG; Bundesärztekammer 2017)

1.5.3. Ablationsverfahren

Die Ablation ist eine Methode zur gezielten Zerstörung des Tumorgewebes.

Beim inoperablen HCC und bei Kontraindikation auf Lebertransplantation stellen lokale Ablative Verfahren eine effektive, komplikationsarme und günstige Therapiealternative. Diese kann auch ergänzend zur operativen Resektion hinzugezogen werden. Lokale ablative Verfahren können perkutan oder laparoskopisch durchgeführt werden.

Sie erzielen die chemische oder thermische Zerstörung tumorösen Gewebes unter möglichst schonender Erhaltung des gesunden Lebergewebes. Es gibt verschiedene

Verfahren : Die perkutane Ethanolinjektion (PEI), die für Tumoren mit einer maximalen Größe zwischen 3-5 cm in Frage kommt. Dabei wird eine lokale Tumornekrose durch Injektion von 95 % Alkohol induziert (Huppert, 1994). Hierdurch kann bei solitären Herden unter 5 cm eine 3 Jahresüberlebensrate von bis zu 63 % erreicht und beim Vorliegen mehrerer Herde von bis zu 31 % (Livraghi, 1992). Die radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA) oder Radiofrequenzablation (RFA) führt durch Anlegen eines Wechselstromes von 460 KHz zu einem Erhitzen des Tumorgewes und so zu dessen Nekrose. Dieses Verfahren kann sowohl intraoperativ offen oder laparoskopisch, als auch perkutan angewandt werden. Wichtigster Vorteil gegenüber der PEI ist die Tatsache, dass in einer einzigen Sitzung eine vollständige Nekrose der Herde erreicht werden kann, wohingegen die PEI mehrere Sitzung benötigt (Curley, 1999).

Bei der laserinduzierten Thermoablation kann durch Nd-YAG Laser eine lokale Nekrose erzielt werden. Die Kryotherapie ist ein Verfahren, welches hauptsächlich im Rahmen einer Laparaskopie oder Laparatomie angewandt wird. Weitere Verfahren sind die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die intraarterielle Injektion von radioaktiven Mikrosphären im Tumorgewebe (SIRT).

2. PET/CT

2.1. Entwicklungsgeschichte

Die Positronenemissionstomographie (PET/CT) ist eine nicht-invasive bildgebende Methode, bei der die anatomische Darstellung mittels Computertomographie mit der physiologisch-funktionellen Erfassung und Darstellung der PET kombiniert wird.

Die technischen Grundlagen der PET wurden durch George de Hevesy im Jahre 1924 durch dessen Entdeckung der Tracermethode gelegt. Diese ermöglicht es, bestimmte Moleküle durch Bindung mit radioaktiven Isotopen zu markieren, ohne dass die wesentlichen biochemischen Eigenschaften davon betroffen werden (Mohnike et al., 2006).

Die PET gibt die Möglichkeit durch die Abbildung physiologischer Prozesse, Tumoren und Metastasen darzustellen. Diese metabolische Darstellung erfolgt mittels

verschiedener radioaktiv markierte Tracer. Beim radioaktiven Zerfall der Isotope entsteht eine Positronenstrahlung, die erstmals 1951 zur Darstellung von Gehirntumoren genutzt werden konnte (Berry et. al., 2006). Anfang der 1970er Jahren wurde durch Phelps und Hoffmann das erste PET-Modul für Untersuchungen am Menschen vorgestellt (Nutt, 2002). Dank technischer Fortschritte im Bereich der Darstellungstechnik und Anwendung qualitativerer Isotope, ist es seit 1991 möglich eine PET-Ganzkörperuntersuchung durchzuführen (Nutt, 2002).

Die Einführung der PET/CT mit FDG erfolgte in Deutschland in den 1980er Jahren vorerst zu Forschungszwecken. Die Anwendung für die klinische Praxis findet dagegen erst seit 1994 statt (Biersack, 2009). In der Anfangszeit der PET/CT stand allerdings nur das Radioisotop FDG zur Verfügung, was das Spektrum der Tumordiagnostik stark einschränkte.

Durch die spätere Einführung von Isotopen wie ^{18}F -Cholin, ^{18}F -Fluorthymidin und ^{18}F -Fluorethylthymosin wurde dieses Spektrum deutlich erweitert (Machulla, 2005).

Die PET/CT findet Anwendung in verschiedene Gebiete wie die Neurologie, Kardiologie und die onkologische Diagnostik (Bockisch et al., 2004). Sie ist ebenfalls ein etabliertes Verfahren in der Tumordiagnostik von unterschiedlichen Tumorerkrankungen wie das Bronchial-, Mamma-, Kolorektales Karzinom und das maligne Lymphom (Mohnike et al., 2006).

Die metabolische bzw. physiologische Funktion eines Organismus kann dadurch untersucht werden, dass die Tracersubstanz an unterschiedlichen Stoffwechselprozesse teilnimmt und sich dabei von den körpereigenen Substanzen nicht unterscheidet.

Die Untersuchung erfolgt durch radioaktive Markierung des Tracers. Dieser ist im Voraus einem Ionenaustausch unterlaufen wobei bestimmte Ionengruppen des Moleküls durch radioaktive Isotopen ersetzt wurden (Mohnike et al., 2006).

2.2. Funktionsprinzip

Die Grundlage der Positronenemissionstomographie (PET) beruht auf die zeitliche und räumliche Messung von radioaktiven Strahlen im menschlichen Körper. Für die PET werden ausschließlich β^+ Strahler eingesetzt. Die in unserer Studie verwendete Substanz war ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG). Es findet ein radioaktiver Zerfall statt

bei dem das Nuklid der eingesetzte Substanz ^{18}F zu ^{18}O zerfällt. Dabei entsteht ein Positron, welches durch das Gewebe abgebremst wird und sich mit einem Elektron vereint. Bei diesem Prozess werden zwei γ -Quanten bei der sogenannten Vernichtungsstrahlung ausgesendet. Die γ -Quanten werden in einen Winkel von 180° und eine Energie von 511 keV emittiert. Dieser Prozess wird durch die PET gemessen und wird als sogenannter Anihilationsprozess bezeichnet.

Die Messung findet anhand eines Szintillationskristalls statt. Dieser registriert die durch die γ -Strahlung gesendeten Lichtsignale und sendet dann ein elektrisches Signal aus.

Der Szintillationskristall ist jedoch nur dazu fähig das Auftreffen und nicht die Richtung der entsendeten γ -Strahlung zu registrieren. Diese wird anhand der sog. Koinzidenzmessung gemessen. Zur Registrierung und lokalisation sind daher zwei gegenüberliegende Detektoren notwendig welche das zeitliche Auftreffen der γ -Quanten registrieren.

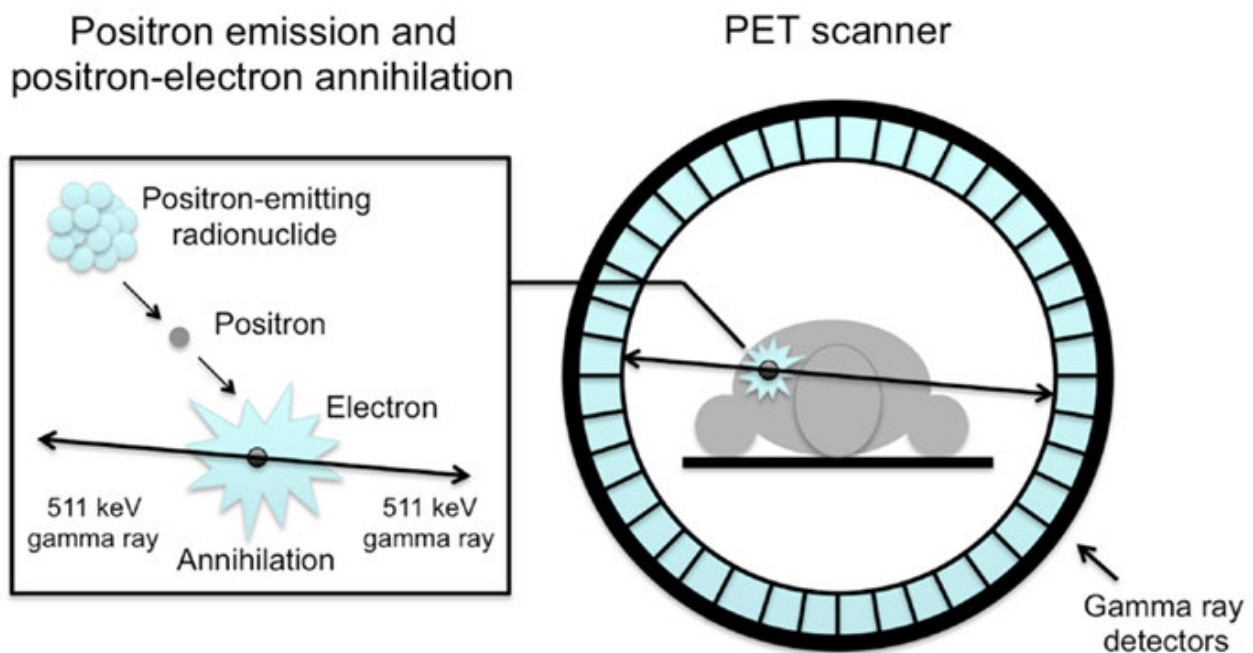


Abb 3 : Schematische Darstellung der PET-Funktionsweise (Van der Veldt, 2013)

Der Ort an dem die γ -Quanten emittiert werden bezeichnet man als line of response (LOR).

Auf dieser Linie befinden sich die beiden Detektionsorte. Die γ -Quanten entfernen sich in einem Winkel von 180° voneinander. Wenn zwei Emissionen in einem Koinzidenzfenster von ca 10 ns registriert werden, wird davon ausgegangen dass Sie aus dem selben Annihilationsprozess entstanden sind. Man unterscheidet sog. wahre Koinzidenzen „trues“ von zufällige „randoms“. Zufällige Koinzidenzen sind γ -Quanten die aus unterschiedlichen Annihilationsprozessen entstammen jedoch im selben Koinzidenzfenster auf der LOR registriert werden. Diese beeinträchtigen die Qualität der Bild Roh- Daten und nehmen mit der injizierten Aktivität zu.

Zusätzlich treten noch sog. Streukoinzidenzen beim Durchtritt der γ -Quanten durch das Gewebe auf. Dafür muss mindestens eine γ -Quante aufgrund eines Dichtunterschieds im Gewebe vor dem Nachweis gestreut werden (Compton Effekt).

Beim fehlenden Registrieren eines Annihilationsprozesses entsteht die sog. Schwächung. Diese entsteht aufgrund eines Energieverlustes beim Gewebedurchtritt. Dieser ist je nach Gewebe unterschiedlich sodass der höchste Verlust im Knochen und der niedrigste sich in der Luft befindet.

Mit der CT Untersuchung werden Gewebespezifische Schwächungskorrekturen errechnet und so die Messwerte der PET korrigiert.

Je nach Fragestellung kommen verschiedene radioaktive Trägersubstanzen in Frage. Eines der Standardsubstanzen in der Tumordiagnostik ist FDG, ein Glukoseanalogon. Dies hängt damit zusammen, dass Tumoren Glukosetransporter wie Glut-I und Hexokinase in vermehrter Weise exprimieren und folglich eine erhöhte Glukoseverstoffwechselung aufweisen (Krause et al., 2007).

FDG wird jedoch in allen Zellen des Organismus über Glukosetransporter aufgenommen und dort phosphoryliert. Da es jedoch nicht zu einer Metabolisierung kommt, ergibt sich eine intrazelluläre Akkumulierung (Endo et al., 2006). Grundsätzlich wird FDG in allen Zellen die einen Glukosestoffwechsel aufweisen verstoffwechselt und gespeichert. Dies sind Zellen von Organen wie Gehirn, Leber, Nieren aber auch Tumorzellen.

Die Desoxyglukose wird in den Zellen transportiert, sie wird jedoch nicht wie andere Glukosemetaboliten weiter metabolisiert, sondern verbleibt dort in phosphorylierter Form (sog. „Trapping“).

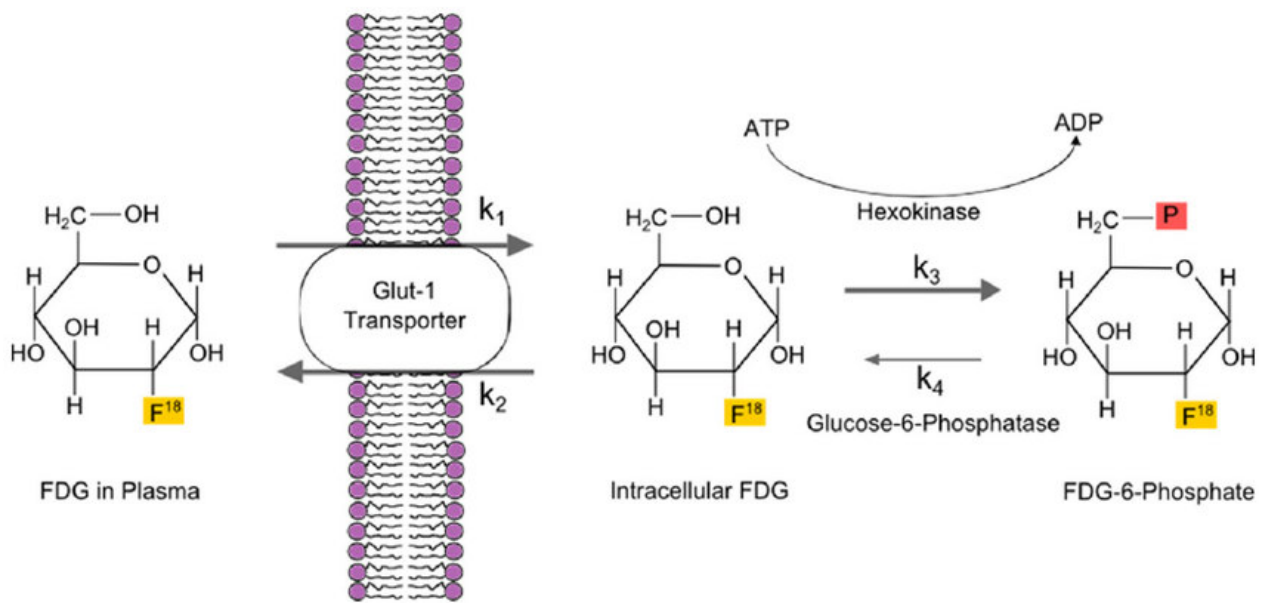


Abb 4: Darstellung des FDG Stoffwechsels (Cox, 2015)

In der Tumordiagnostik bedient man sich dieses Phänomens, dadurch dass Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe mehr FDG aufnimmt. Die physikoschemische Halbwertszeit von ^{18}F beträgt 110 min. Die aufkommende vermehrte radioaktive Strahlung aus den zerfallenen intrazellulären ^{18}F -FDG-Isotopen kann dann mit Hilfe der PET detektiert, lokalisiert und quantifiziert werden (Bar-Shalom et al., 2003).

Zwischen der Injektion von FDG und Beginn der Untersuchung sollten 60 bis 90 Minuten vergehen, da die Anreicherung von FDG in der Zelle erst nach 45-60 Minuten eine Plateauphase erreicht.

Ein weiterer Vorteil von FDG ist, dass es im Körper nicht weiter metabolisiert wird.

Es wird über die Niere filtriert, nicht reabsorbiert und mit dem Harn ausgeschieden (Bombardieri et al., 2003).

Beim normalgewichtigen Patienten wird FDG mit einer Aktivität von ca. 350 Mbq injiziert, was in etwa einer Strahlenbelastung von 6,7 mSv pro Untersuchung entspricht (Krause et al., 2013). Unter den künstlich produzierten Radioisotopen haben Positronenemitter (β^+), dadurch dass die Verteilung von β^+ -Emittern von außen über eine Koinzidenzmessung registriert werden kann, gewisse Vorteile. Bei der Koinzidenzmessung, wird die Lokalisation des Radiotracers durch die Messung von 511-keV-Vernichtungsphotonen, welche nach der Emission eines Positrons und dessen

Paarung mit einem Elektronen entstehen durchgeführt. Diese können dann zur Schwächungskorrektur verwendet werden. Die Kombination der PET-Technik mit der der CT ergibt eine Reihe von Vorteilen gegenüber der alleinigen Anwendung dieser Techniken.

Diese perfektioniert die Diagnostik, verbessert die Therapiestrategie und Responsekontrolle, reduziert inkorrektes Staging und optimiert die molekulare Strahlentherapie. Die Kombination der CT und PET Techniken ermöglicht eine höhere Sensitivität und Spezifität gegenüber den einzelnen Verfahren (Schulthess et al 2006). Ein anderer Vorteil der PET/CT ist die Möglichkeit kleine Läsionen aufzudecken die mit der alleinigen Anwendung der PET oder der CT Technik übersehen werden.

Die PET/ CT hat sich für verschiedene Tumorentitäten wie das Mammakarzinom oder das Multiple Myelom und Neuroendokrine Tumoren als zuverlässige Methode zur Stadieneinteilung etabliert. Insbesondere bei Lungentumoren hat sich die PET/CT als Standardmethode etabliert und ermöglicht so eine effektive nichtinvasive Stadienklassifikation. Beim Staging verschiedener Lymphome und beim Nachweis der Metastasierung verschiedener Tumore wie Mamakarzinome, Lungentumore, Ovarialkarzinome und Kolorektales Karzinom ist die PET/CT eine Methode mit höherer Sensitivität wie die Kontrastmittelunterstützte CT (Gallamani et al., 2014).

Beim HCC ist jedoch bekannt das die PET/CT eine niedrige Sensitivität von etwa 50 % aufweist (Tsurusaki et al., 2014).

Der Grund für diese niedrige Sensitivität liegt darin das die in der Leber vorkommenden hohen Spiegel an Glukose-6-Phosphat zur erhöhten Freisetzung von FDG-6- Phosphat und zu einer erniedrigten Akkumulation in differenziertes Tumorgewebe führen.

Beim Einsatz eines radioaktiv markierten Tracers ist es wichtig, die physiologischen und biochemischen Stoffwechselvorgänge des zu untersuchenden Organs bezüglich Blutfluss oder Rezeptorbindung zu berücksichtigen. Andererseits müssen ebenfalls die Eigenschaften der Radioisotope (Halbwertszeit und Strahlenemission) berücksichtigt werden. Die Anwendung effizienter PET- Detektormaterialien ermöglicht zusammen mit der CT-bedingten Schwächungskorrektur onkologische Ganzkörperuntersuchungen in weniger als 20 Minuten (Mohnike et al., 2006).

2.3. Akquirierung der Bilddaten

Die Registrierung des radioaktiven Zerfalls der angewandten Nuklide erfolgt in der PET durch einen aus verschiedenen anorganischen Szintillationskristallen gefertigten Detektorringen (Kaufmann et.al., 2006). Diese bestehen aus Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO), Bismutgermanat (GSO), Lutetiumyttriumorthosilikat (LYSO) und Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) (Mohnike et al., 2006).

Im Rahmen des β^+ -Zerfalls wird aus dem Atomkern der Radionuklide ein Positron emittiert. Bei der Bremsung durch die benachbarte Materie findet eine Interaktion zwischen dem Positron und einem Elektron statt (Rohren et al., 2004). Es erfolgt eine Annihilation, bei der beide Teilchen vernichtet werden und Gamma-Strahlung in Form von 2 Photonen entsteht.

Die Koinzidenz-Messung basiert auf dem Prinzip des fast gleichzeitigen Auftreffen der Vernichtungsphotonen in entgegengesetzte Richtungen auf dem Szintillationsdetektorring der PET (Townsend, 2004).

Die Gesamtsumme der Annihilationsereignisse kann dann als dreidimensionales Bild und Schnittbild computergestützt rekonstruiert werden.

Beim radioaktiven Zerfall der FDG erfolgt eine unterschiedlich starke Abschwächung der emittierten Gamma-Strahlung, je nach Dichte des zu durchdringenden Körpergewebes (Townsend, 2004). Da Strahlungen aus verschiedenen Körperteilen z.B. Haut künstlich höher dargestellt werden als jene aus tieferen Körperschichten, muss zur Korrektur bzw. zur genauen Messung der Verteilung der Aktivitäten im Körper die PET-Rohdatensätze mit den Werten einer zur Schwächungskorrektur durchgeführten Transmissionsmessung verrechnet werden (Townsend, 2004).

Die dabei erhobenen Schwächungsdaten werden mit den Daten einer Leermessung verglichen und aufgezeichnet und somit eine reale Darstellung der FDG-Aktivitätsverteilung im Körper ermöglicht (Townsend, 2004).

2.4. Standard Uptake Value (SUV)

Die Quantifizierung des Tumorstoffwechsels wird anhand der Radiotraceraufnahme durch die Standard Uptake Value (SUV) durchgeführt. Die SUV wird gebildet durch die

Radioaktivität einer Läsion im Verhältnis zu den Werten der initiierten (18)-2-fluor-2-desoxy-D-glukose (18F-FDG-Aktivität) und der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht (Kim et al., 1994). Die Messung erfolgt anhand eines statischen Emissionsbild, welches nach Erreichen einer Plateauphase der Aktivitätskonzentration angefertigt wird.

Um pathologische FDG-Anreicherungen erkennen zu können, werden SUV in Bezug zu gesundem Gewebe verglichen. Das Leberparenchym zeigt eine Referenzaufnahme der Glukoseanreicherung und folglich des Tracers. Es besitzt eine mittlere SUV von 2,0 bis 3,0 und eine maximale SUV von 3,0 bis 4,0.

Formel des SUV, bezogen auf das Körpergewicht: (Hani et al., 2002)

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (MBq/ml)}}{\text{Applizierte Dosis (MBq)/Körpergewicht (g)}}$$

3. Die Selektiv Interne Radiotherapie (SIRT)

3.1. Funktionsprinzip

Die Anfänge der Therapie von Lebertumoren anhand radioaktiver Isotope kann auf den Anfang der 1960er Jahre zurückgeführt werden mit den von Kim et. al. publizierten Daten (Kim et al., 1962).

Die SIRT ist eine lokale Therapieoption bei primären und sekundären Leberneoplasien und wird in Europa seit 2003 in ihrer heutigen Form angewandt. Mittels Gefäßkatheter wird ein radioaktives Material in das Tumorkapillarbett eingebracht und bewirkt dort eine lokal begrenzte Tumorerstörung (Popperl et al., 2005). Das Prinzip beruht auf einer Embolisation des Tumorkapillarbetts anhand biokompatiblen Therasphären, an denen das radioaktive Isotop 90 Yttrium gekoppelt wurde.

Lebertumoren beziehen etwa 90 Prozent ihrer Blutversorgung aus der Arteria hepatica während das normale Leberparenchym zu etwa 70-80 Prozent aus der Portalvene versorgt wird (Lin et al., 1984).

Dies bildet die anatomische Grundlage der SIRT Therapie bei der über einen Katheter Radioaktive Träger in das hepatische arterielle System injiziert werden.

Die Anwendung der Radiotherapie beim HCC wird dadurch eingeschränkt das das gesunde Leberparenchym äußerst Strahlensensibel ist. Bereits bei Dosen über 40 Gy kann sich eine Strahlenhepatitis entwickeln (Cheng et al., 2002). Der wichtigste Vorteil der SIRT Therapie besteht darin, eine hohe Radioaktive Dosis im Tumorgewebe zu verteilen während das umliegende gesunde Leberparenchym dabei größtenteils verschont bleibt. Die Radioaktiven Träger werden direkt in der Arteria Hepatica injiziert und ermöglichen eine selektive zerstören des Tumorgewebes. Insgesamt wird die SIRT Therapie von den meisten Patienten gut vertragen. Es konnte nachgewiesen werden das es im Vergleich zu anderen Verfahren wie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die Radiofrequenzablation (RFA) deutlich seltener zu Toxizitätserscheinungen wie abdominelle Schmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen kommt (Goin, 2005). Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendung der ^{18}F FDG PET bei der SIRT Therapie des HCC untersucht.

3.2. ^{90}Y trium Mikrosphären

Yttrium gehört zur Gruppe der seltenen Erdmetalle mit der Ordnungszahl 39 und muss für den klinischen Gebrauch in ein Radioisotop umgewandelt werden. Dies erfolgt wenn man ^{89}Y trium in einem Kernreaktor mit Protonen beschießt und zum radioaktiven ^{90}Y trium überführt wird. ^{90}Y trium stellt einen hochenergetischen reinen β -Strahler mit einer maximalen Energie von 2,27 MeV (Megaelektronenvolt) und einer mittleren Energie von 0,93 MeV.

Der Durchmesser der Mikrosphären liegt zwischen 20-60 μm . Die physikalische HWZ beträgt 64,2 Stunden bis es zum stabilen ^{90}Zr konium zerfällt. ^{90}Y trium hat eine maximale Emissionsreichweite von 11 mm im Gewebe und eine mittlere Reichweite von 2,5 mm (Ho et al., 1997). Durch diese geringe Reichweite bleibt die Bestrahlung größtenteils auf das tumoröse Gewebe beschränkt ohne das gesunde Leberparenchym

zu beschädigen. Daher können bei der SIRT Therapie Dosen von bis zu 50-150 Gy freigesetzt werden (Sarfaraz et al., 2003; Dancey et al., 2000) im Vergleich zu 30 Gy bei Bestrahlung der Ganzen Leber.

Der β -Strahler wird an biokompatiblen Mikrosphären gekoppelt, die entweder als Glas oder Resin produziert werden. In unserem Patientenkollektiv wurden Resin Mikrosphären, SIR-Spheres, der Firma Sirtex Medical Ltd, Lane cove, Australien, verwendet. Die auf Hartharz basierenden SIR-Spheres® (Sirtex Medical Ltd., Sydney, Australien) sind seit März 2002 von der Food and Drug Administration als Therapieoption für das HCC in den USA zugelassen. Eine typische Dosis enthält 40-80 Mio Mikrosphären mit einer jeweiligen Aktivität von 50 Bq pro Sphäre (Kennedy et al., 2004). Jede Sphäre hat einen Durchmesser zwischen 20 μm und 60 μm . Zur Ausrechnung der Dosimetrie wird entweder die Tumorlast oder die Körperoberfläche benutzt.

Die Glasmikrosphären, TheraSpheres der Firma MDS Nordion Inc. aus Toronto, Canada sind nur mit spezieller Ausnahmeregelung (Humanitarian Device Exemption) von der Food and Drug Administration seit 1999 zur Behandlung des HCC zugelassen.

Eine Glasmikrosphäre hat einen Durchmesser von 25 μm und hat eine Aktivität von 2500 Bq. Bei einer SIRT therapie mit Glasmikrosphären werden Mengen von eins bis acht Millionen Sphären freigesetzt. Die Dosimetrie basiert auf die Grösse der Tumorläsion und die Anwesenheit, beziehungsweise die Ausbreitung einer vorhandenen Leberzirrhose. Tierversuch haben gezeigt, dass Mikrosphären sowohl bio- als auch hämokompatibel sind und weder erbutschädigend noch toxisch sind

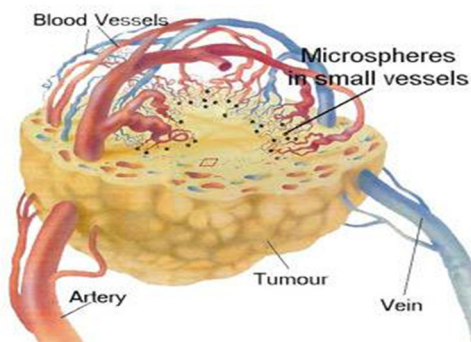


Abb 5: Darstellung eines Tumorknotens mit Radioembolisation durch Mikrosphären Sirtex

3.3. Dosimetrie

Bedingt durch die Mikrosphärengroße und deren inhomogenen Verteilung im Gewebe ist die Dosimetrie bei den Mikrosphären nicht exakt zu bestimmen. Zusätzlich stellt jede Mikrosphäre eine Strahlenquelle mit entsprechender Reichweite und Eindringtiefe dar, dessen Distribution im Tumorgewebe individuellen Einflüssen unterliegt. Es wurde bereits 1961 in Studien zur Dosimetrie gezeigt, dass sich die Mikrosphären in kleinen Gruppen (Cluster) von ein bis vier Mikrosphären gruppieren, deren jeweilige Tiefendosis sich um einen Radius von zwei bis drei Millimeter im anliegenden Tumorgewebe verbreiten (Kennedy et al., 2007).

Es wurden ebenfalls maximale Strahlendosen von bis zu 3000 Gy in einige Tumorareale mit einem schnellen Dosisabfall auf 100 Gy innerhalb von vier Millimeter Abstand festgestellt (Lawrence et al., 1995). Untersuchungen von Burton et al. zeigten, dass im Leberparenchym Dosen bis 7-75 Gy im Vergleich zu Dosen von 34-1474 Gy im Tumorgewebe zu messen waren (Burton et al., 1989).

Die Strahlendosis wird daher hauptsächlich durch die Verteilung, Anzahl und Aktivität der 90 Yttrium Mikrosphären im Tumor bestimmt.

4. Material und Methoden

4.1. Daten

Grundlage unserer retrospektiven Studie waren 33 Patienten mit nicht-resektablem HCC, die sich zwischen 2008 und 2012 in unserer Klinik einer Behandlung mit 90 Y-Microsphenen unterzogen haben (27 Männer, 6 Frauen, Alter zwischen 40 bis 85 Jahre, Durchschnittsalter 68,3 Jahre).

Die Patientendaten sowie die klinischen Verläufe der Therapien wurden über die Klinik für Nuklearmedizin, die Archive der medizinischen Klinik I und die Klinik für Chirurgie, das zentrale Computersystem (KAS) der Uni-Klinik Bonn akquiriert. Zusätzlich wurden Hausärzte und weiter behandelnde Ärzte telefonisch und per Fax über den weiteren Verlauf der Erkrankung und den Zustand der Patienten erfragt.

Die Diagnose basierte entweder auf histologische Befunde oder nicht-invasive European Association for the Study of the Liver (EASL)-Kriterien (Salem et al., 2002).

Die Entscheidung, eine Radioembolisation durchzuführen erfolgte nach interdisziplinäre Gespräche in der Tumorkonferenz der Uni-Klinik Bonn.

Das Patientenkollektiv zeigte einerseits Fälle bei denen trotz einer bereits stattgefundenen Therapie wie chirurgische Resektion, Lebertransplantation, Radiofrequenzablation, transarterielle Embolisation, TACE oder systemische Therapien, ein fortgeschrittener Lebertumor zu finden war. Andererseits gab es Patienten, die die Einzugskriterien der oben genannten Therapien nicht erfüllten, jedoch für eine Radioembolisation in Frage kamen (Salem et al., 2002, Kennedy et al., 2007; Ahmadzadehfar 2014). Unter den Patienten zeigten 20 eine unilobäre und 13 eine bilobäre Streuung des Tumors in der Leber.

Es wurden 16 Patienten als BCLC-B (Barcelona Classification of Liver cancer) und 17 als BCLC-C klassifiziert. Bei 28 Patienten konnte man eine lokalisierte, auf die Leber beschränkte Form des HCC finden, während die anderen 5 Patienten eine leberdominante Erkrankung mit extrahepatischen Metastasen zeigten.

Die Baseline Patientencharakteristika sind in der **Tabelle 2** vorgestellt.

Tab. 2: Baseline Charakteristika des Patientenkollektiv

	n=	Bilobäre hepatische Tumorstreuung	Tumorlast > 25 %	BCLC C	Vorherige Therapie	Extrahepatische- Erkrankung
FDG-negativ	12	4 (33.3%)	3 (25.0%)	5 (41.7%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)
FDG-positiv						
Responders	16	8 (50.0%)	4 (25.0%)	9 (56.3%)	8 (50.0%)	4 (25.0%)
Non-responders	5	1 (20.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)

Responder definiert durch eine Minderung der SUVmax ≥ 20 %

Non Responder definiert durch eine Minderung der SUVmax < 20 %

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethik- Kommission der Uni-Klinik Bonn genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde vor jeder Angiographie (MAA Angiogram) und jeder Radioembolisation von allen Patienten unterschrieben.

4.2. MAA-Angiographie

Die mit ^{99m}Tc makroaggregiertem Albumin Angiographie (MAA) ist eine für alle Patienten, die sich einer SIRT-Therapie unterziehen notwendige Untersuchung.

Sie sollte vor der Radioembolisation stattfinden um jegliche extra-hepatische Shunts zur Lunge und dem Gastro-Intestinal-Trakt aufzudecken. Im Rahmen der ^{99m}Tc -MAA-Untersuchung sollten alle extra-hepatischen Gefäße (A. Gastroduodenalis, A. Gastrica dextra und andere extra-hepatischen Gefäße) prophylaktisch embolisiert werden, sodass es zu keiner extra-hepatischen Ablagerungen von Microsphaeren kommen kann (Kennedy et al., 2007; Ahmadzadehfar et al., 2010).

Vor jeder Radioembolisation wurden jegliche intraabdominelle und excessive pulmonale Anreicherungen (Lung-shunt-fraction) ausgeschlossen. Dies erfolgte durch eine vor der Radioembolisation durchgeführten Angiographie mit dem planaren und SPECT/CT ^{99m}Tc -MAA. Zu diesem Zweck wurde den Patienten eine intraarterielle Injektion von 200-400 Mbq von ^{99m}Tc -MAA gegeben. Aberante Gefäße wurden vor der ^{99m}Tc -MAA-Injektion mittels eines Coils embolisiert, um den zu erwartenden Fluss in der Behandlungseinheit darstellen zu können.

4.3. Die FDG PET/CT Untersuchung

Die Aufnahmen wurden mit einem Siemens Biograph PET/CT-System (Biograph 2, Siemens Medical Solutions Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA) bestehend aus einem LSP-Vollring PET und einem Zweizeilen-Spiral-CT mit CT-basierter Schwächungskorrektur durchgeführt.

Die native FDG PET/CT-Untersuchung erfolgte ein bis zwei Wochen vor der Radioembolisationstherapie. Hierzu war es erforderlich, die Patienten 6 Stunden vor

der ^{18}F -FDG -Verabreichung fasten zu lassen, da der Blutglukosewert zum Zeitpunkt der Injektion einen Wert von 150 mg/dl nicht überschreiten sollte.

Die Untersuchungen wurden nur unter diesen Voraussetzungen durchgeführt.

Die Bildgebung erfolgte vom Vertex bis zum proximalen Oberschenkel Drittel (5 bis 7 Bettpositionen) mit einer transaxialen Schichtdicke von 5 mm. Die PET/CT-Untersuchung erfolgte 60- 90 Minuten nach i.v.-Injektion von 300 bis 400 Mbq ^{18}F -FDG. In jedem Untersuchungsgang wurde zuerst eine Niedrigdosis-CT durchgeführt (2-Zeilen-Spiral-CT, 130 KV, 60 mAs, 0,8 s pro Umdrehung, Schichtdicke 5 mm und Tischvorschub 8 mm/s). Zur vaskulären und parenchymalen Abgrenzung wurden 140 ml jodhaltiges Kontrastmittel (Ultravist 300; Schering, Berlin, Germany) durch einen automatischen Injektor (XD 5500; Ulrich Medical Systems, Ulm, Germany) mit einer Startverzögerung von 50 Sekunden appliziert. Unmittelbar nach der CT-Aufnahme wurden die PET-Bilder für 5 Minuten pro Bettpositionen akquiriert.

Die Schwächungskorrigierten PET-Bilder wurden unter standardisierter Teilmengenerwartungsmaximierung (OSEM) wiederholt rekonstruiert mit zwei Rekonstruktionen, 8 Teilmengen und einem 5 mm Gaussian Filter. Das SUV wurde als Maß der FDG-Aufnahme in einem bestimmten Bereich definiert (ROI, Region of interest). Tumore welche die höchste maximale SUV (SUVmax) zeigten, wurden als Zielläsion festgelegt und das gesunde Leberparenchym als Hintergrundkontrolle benutzt.

Zur Normalisierung der Tumor-SUV-Werte wurde die Ratio der SUVmax. der Tumoreläsion zum normalen Leberparenchym (Tumor-to-Liver-ratio (T/L Ratio)) ausgerechnet.

Tumoren mit einer T/L-Ratio <1.2 bei der Nativuntersuchung wurden als FDG-negativ eingestuft. Um potentielle partielle Volumeneffekte zu vermeiden wurden die Referenz-ROI's in der Leber systematisch auf zwei Zentimeter Durchmesser gehalten.

4.4. Radioembolisation

Die Radioembolisation wurde in einem Intervall von 1-2 Wochen nach der diagnostischen Angiographie durch Applikation von Resin Microspheres (SIR-Spheres; SIRTEX Medical, Land Cove Australia) durchgeführt. Die Leber wurde in einer Sitzung behandelt (komplette Leber, n=6 Patienten; unilobär, n=20 Patienten ; sequentiell lobär, n= 7 Patienten).

Die verordnete Aktivität wurde anhand des Teilungsmodells (partition model), mit Standard target dosis 120 Gy oder der Körperoberflächenmethode (Body surface area BSA) bestimmt.

Das partition model berücksichtigt die Verteilung der Radioaktivität zwischen drei Kompartimente: dem Tumorgewebe, der normalen Leber und der Lunge. Mit dieser Methode kann die gewünschte Aktivität im Falle eines Lungenshunts besser angepasst werden. Zudem ermöglicht Sie eine bessere Kontrolle des Arztes über die Verteilung der radioaktiven Dosen zu den oben genannten Kompartimenten. Deren Anwendung ist jedoch schwieriger und ungeeignet für kleine und schlecht abgrenzbare Tumoren. Dagegen ist die Körperoberflächen- Methode (BSA), die am meisten benutzte empirische Vorgehensweise. Bei diesem Modell gehen wir davon aus, dass die Größe der Patientenleber mit der Körperoberfläche korreliert, was zu einem proportionalem Aktivitätsverhältnis führt.

Zu diesem Zweck benötigt man die jeweiligen Volumina der Leber und der Tumore, wie sie von den CT oder MRT erhoben wurden (Lau et al., 2012).

Die Applikation von resin spheres wurde unter intermittierender oder kontinuierlicher fluoroskopische Kontrolle durchgeführt. Eine Reduktion des Flusses (forward-flows) oder dessen Stillstand (eminent stasis), führte zum Abbruch der Behandlung unabhängig von der Menge der Aktivität, die zu diesem Zeitpunkt gegeben wurde.

Die posttherapeutische 90Y Bremsstrahlung-Bildgebung wurde zur Dokumentation der Zielakkumulation durchgeführt.

Die Standardmedikation bestand peri-interventionell aus Dexamethason 4 mg für 2 Tage, Odansetron 8 mg i.v., sowie Pantoprazol 40 mg täglich für 2 Monate.

4.5. Auswertung des Therapieerfolgs

Vier Wochen (26-32 Tage) nach der Radioembolisation erfolgte eine Re-staging-Untersuchung mit F-FDG PET/CT anhand derselben Protokolle wie für die Nativuntersuchung. Das metabolische Ansprechen wurde entsprechend vorherige Studien auf die relative Änderung der SUVmax etabliert. Demnach wurde eine Minderung der SUVmax von 20 Prozent festgelegt um ein Ansprechen von einem Nicht-Ansprechen auf die Therapie zu differenzieren (responder vs non-responder) (Bienert et al., 2005, Kucuk et al., 2013).

Entsprechend dem prä- und posttherapeutischen metabolischen Ansprechen der Tumoren wurden dann die Patienten in jeweils drei Gruppen unterteilt:

- 1) FDG-negativ,
- 2) FDG-positiv Responder, und
- 3) FDG-positiv Non-Responder.

Weitere Charakteristika der FDG-negativen und positiven Tumoren sind in **Tabelle 4** dargestellt. Zusätzlich bekamen die Patienten eine MRT Aufnahme, eine körperliche Untersuchung, eine Bestimmung des Tumormarker CA125 sowie der Leberwerte. Darauffolgend wurde mittels der mRECIST-Kriterien für CT- und MRT-Bildgebungen das morphologische Ansprechen der Tumoren und/oder Metastasen auf die SIRT ausgewertet (Therasse et al., 2000).

Das Ansprechen wird folgender Weise definiert:

Komplette Remission (complete remission CR) : Verschwinden aller Zielläsionen

Partielle Remission PR : Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen verglichen mit dem Basiswert ist um mindestens 30 % gesunken,

Stabile Erkrankung (stable Disease SD) : weder PR noch PD

Progression (progressive Disease PD) : die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert ist um mindestens 20 % gestiegen. Alternativ haben sich neue Läsionen gebildet.

4.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des Therapieerfolgs wurde anhand der SPSS software package (version 19.0, SPSS, Inc.) durchgeführt.

Die Überlebensanalysen wurden von Beginn der Radioembolisation an mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Gesamtüberlebensrate (Overall Survival OS) wurde vom Beginn der ersten Radioembolisationssitzung erhoben. Der Tod eines Patienten wurde als Ereignis (event) für die OS definiert. Dabei galt dies unabhängig von der jeweiligen Todesursache. Die Überlebensraten (survival outcomes) wurden anhand verschiedener Variablen (s. Tabelle 4) ausgewertet und mit dem log-rank Test verglichen. Ein p-Wert < 0.05 im Chi-Quadrattest wurde als signifikant gewertet. Insofern die Überlebenskurven sich signifikant unterschieden und/oder dass bei verschiedene Gruppenvariablen ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit nachzuweisen war. Das multivariate Cox proportional hazards model wurde dazu eingesetzt hazard Raten und ein 95 % Konfidenz Interval für verschiedene Parameter zu errechnen.

5. Ergebnisse

5.1. Uni- und Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenszeiten

Insgesamt wurden 33 Patienten in dieser Studie miteinbezogen.

Die mittlere Aktivität pro Behandlung pro Patient betrug $1,8 \pm 0.75$ Gbq und die mediane Follow-up-Zeit betrug 40 Monate. Zum Zweck dieser Arbeit wurden Informationen über den Zustand der Patienten bei den jeweiligen Hausärzten gesammelt.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) nach Durchführung der Radioembolisation betrug 11 Monate (95 % CI 9-13). Die FDG negativen Patienten (12 Patienten) hatten eine signifikant längere Überlebenszeit (OS) (13 Monate, 95 % CI 7-19; $p = 0.010$) als die FDG positiven reponder und non-responder (21 Patienten), (9 Monate, 95 % CI 7-11; Abbildung 5). Weiterhin konnte man beim Vergleich der FDG-negativen Patienten mit der Gruppe der FDG-positiven Responder (16 Patienten) eine signifikant längere Überlebenszeit (OS) nachweisen (10 Monate, 95 % CI 8-12; $p = 0.043$; Abbildung 7).

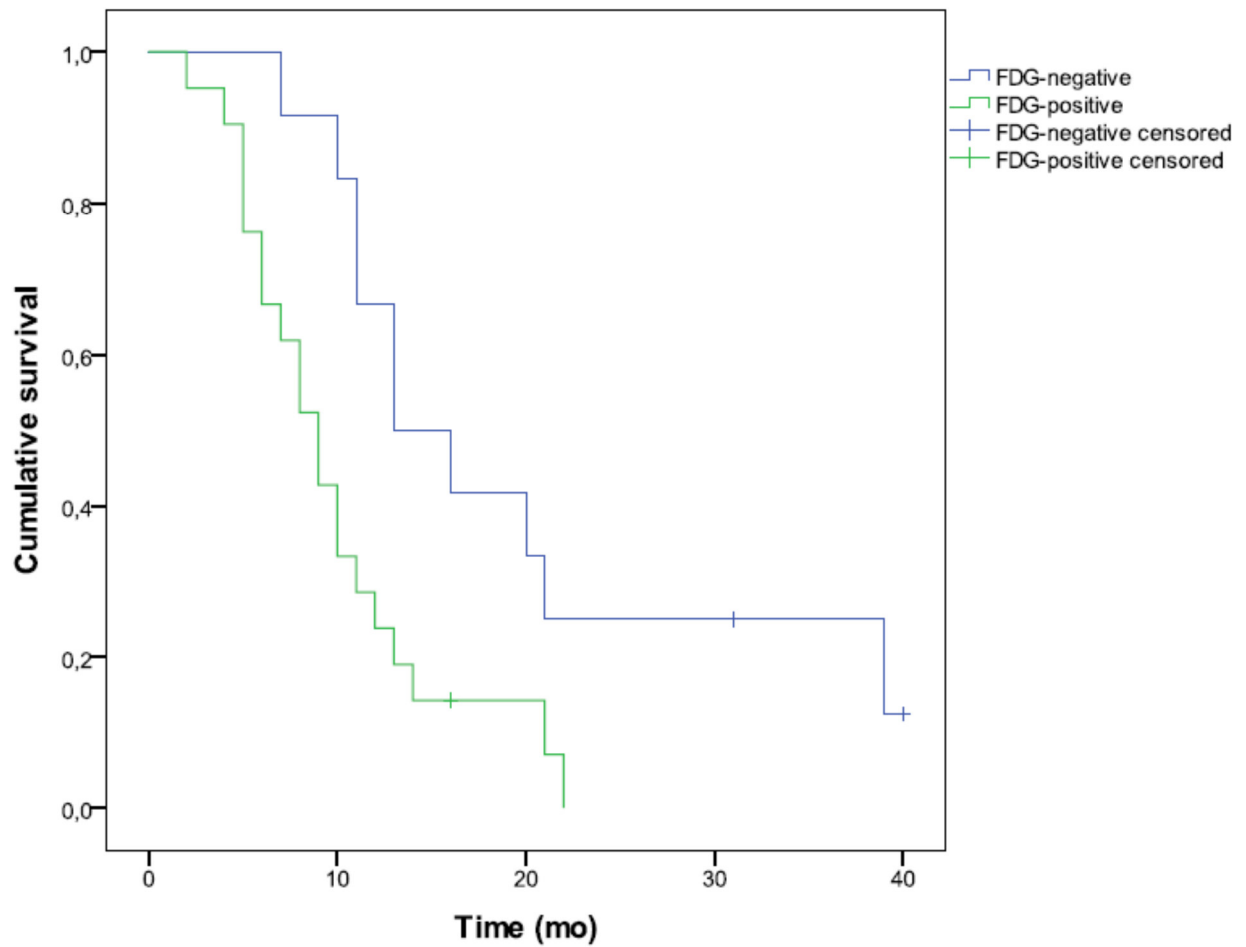


Abb 6: Die Kaplan-Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit (Overall survival;OS) zeigt eine signifikant längere OS für FDG-negative Patienten im vergleich zur Gruppe der FDG-positiven Patienten **p=0.010**.

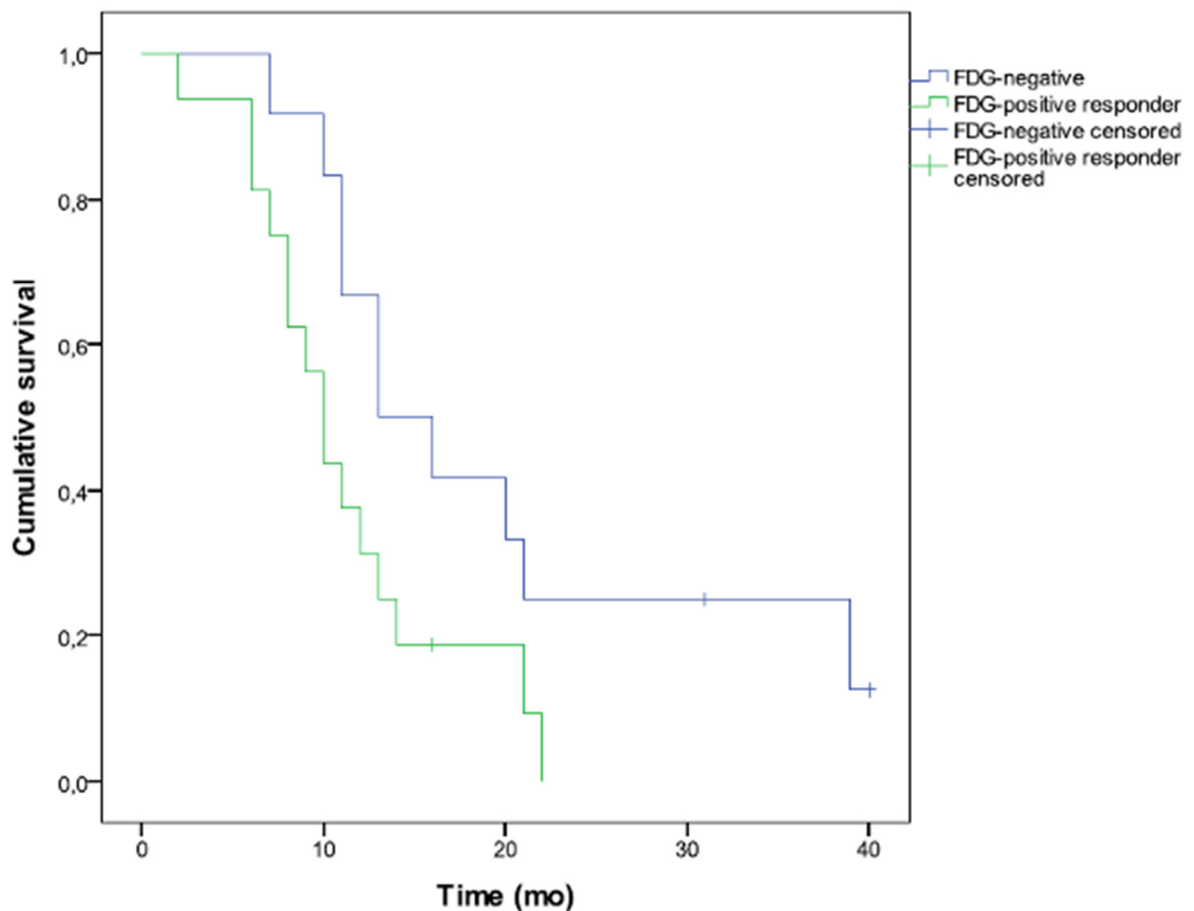


Abb 7 : Die Kaplan-Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit (Overall survival; OS) zeigt eine signifikant längere OS für FDG-negative Patienten im Vergleich zur Gruppe der FDG-positiven Responder (**P=0.043**).

Von allen anderen vor Behandlungsbeginn (baseline) untersuchten Faktoren einschließlich Alter, Tumorausbreitung (uni- vs. bilobär), Karnofsky Leistungsstatus, hepatische Tumorlast, Vorhandensein von extra-hepatischer Erkrankung, injizierte Aktivität und vormalige trans-arterielle Therapie, zeigte nur das BCLC-Stadium einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die Auswertung des prognostischen Aussagewerts der frühen metabolischen Antwort (Response) bei FDG-positiven Patienten (n=21) zeigte, dass die metabolischen Responder (definiert durch eine >20 % Abnahme der Tumor SUVmax in der 4 Wochen

post-Therapie PET) signifikant länger überlebten als die metabolischen Nicht-Responder ($p=0.003$) Abbildung 7.

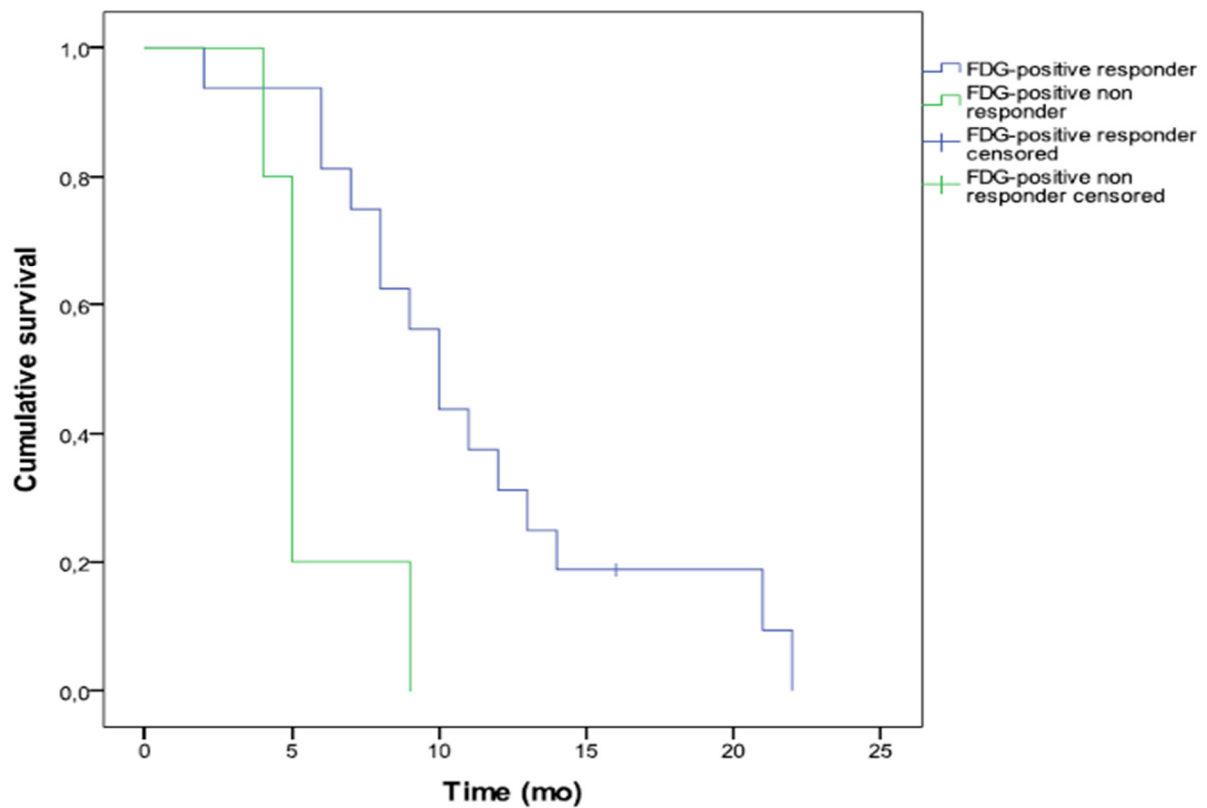


Abb 8 : Darstellung der Gesamtüberlebenszeit (OS) der FDG-positiven Patienten nach Radioembolisation. Die Kurve zeigt eine signifikant längere OS der frühen metabolischen Responder (FDG positive responder: 10mo, 95 % CI 8-12) im Vergleich zu den non-responder (FDG positive non-responder: 5mo; 95 % CI 4-6) **$p=0.003$** .

Bei der multivariaten Analyse konnten nur zwei Faktoren einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben aufzeichnen :

- 1) Der metabolischer Status des HCC's (Tumor FDG Status bei der Nativ und bei der post-therapeutischen Untersuchung) anhand der FDG-PET Untersuchung (HR 3.6, 95 % CI 1.9-7.0; $p < 0.001$)
- 2) Das BCLC-Stadium (HR 2.9, 95 % CI 1.3-6.4; $p=0.009$)

Tab. 3 : Uni und multivariate Analyse der Faktoren mit einem potentiellen Einfluss auf das Gesamtüberleben

Gesamtüberleben	univariate N %	multivariate [Monate]		Analyse p	Analyse HR (95 % CI)	p
		median	95 % CI			
Alle Patienten	33 (100)	11	10-12			
Alter						
≥ 65 y	20 (60.6)	11	7-15	0.717		
< 65 y	13 (39.4)	10	7-14			
Tumorausbreitung						
Unilobär	20 (60.6)	11	8-14	0.268		
Bilobär	13 (39.4)	10	8-12			
KPS						
> 80%	21 (63.7)	11	9-13	0.505		
≤ 80%	12 (36.3)	10	3-17			
hepatische Tumorlast						
≤ 25 %	23 (69.7)	11	8-13	0.086		
> 25 %	10 (30.3)	6	2-10			
EHD						
Ja	5 (15.2)	10	9-11	0.244		
Nein	28 (84.8)	11	8-14			
FDG Status/ Response						
FDG -	12 (36.4)	13	7-19	<0.001	3.61	< 0.001
FDG+ R	16 (48.5)	10	8-12			
FDG+ NR	5 (15.2)	5	4-6			
Applizierte Aktivität						
< 2 GBq	20 (60.6)	10	7-13	0.561		
≥ 2 GBq	13 (39.4)	11	9-13			
Vorherige Tace						
Yes	6 (18.2)	8	4-12	0.361		
No	27 (81.8)	11	9-13			
BCLC Stadium						
B	16 (48.5)	13	12-14	0.028	2.88	0.009
C	17 (51.5)	9	7-11			

EHD: extrahepatic disease (extrahepatische Erkrankung), KPS: Karnofsky score, TACE: transarterielle Chemoembolisation, BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; FDG- : FDG negative; FDG+R : FDG positive Responder; FDG+ NR : FDG positive non Responder

Abbildungen **9-11** zeigen Beispiele von Patienten, die nach dem FDG-Metabolismus und deren Ergebnissen eingeteilt wurden.

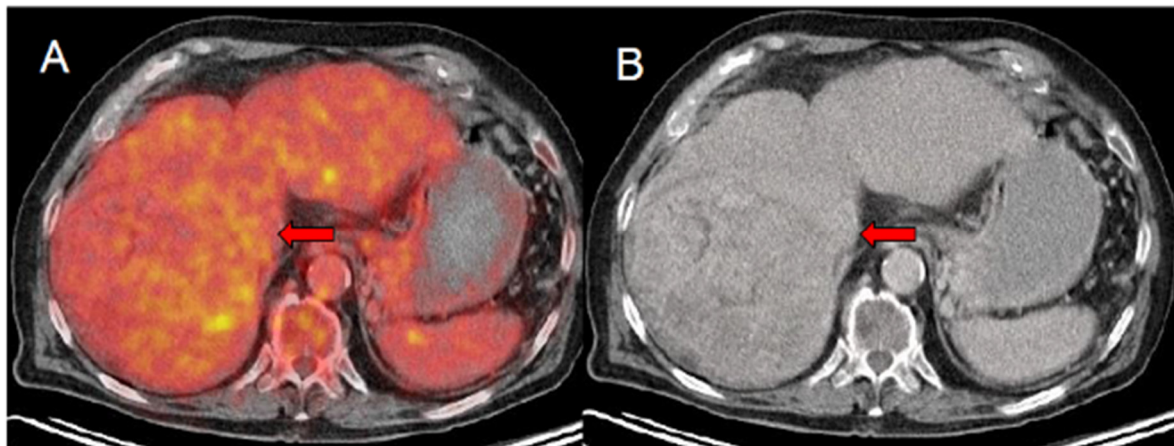


Abb 9 : FDG PET/CT Bilder eines Patienten mit FDG-negativem HCC.

Die Läsionen sind mit einem Pfeil gekennzeichnet. Links (A): kombinierte PET/CT Aufnahme, rechts (B): CT Aufnahme. Der Patient hatte eine Überlebenszeit von 21 Monaten nach der Radioembolisation.

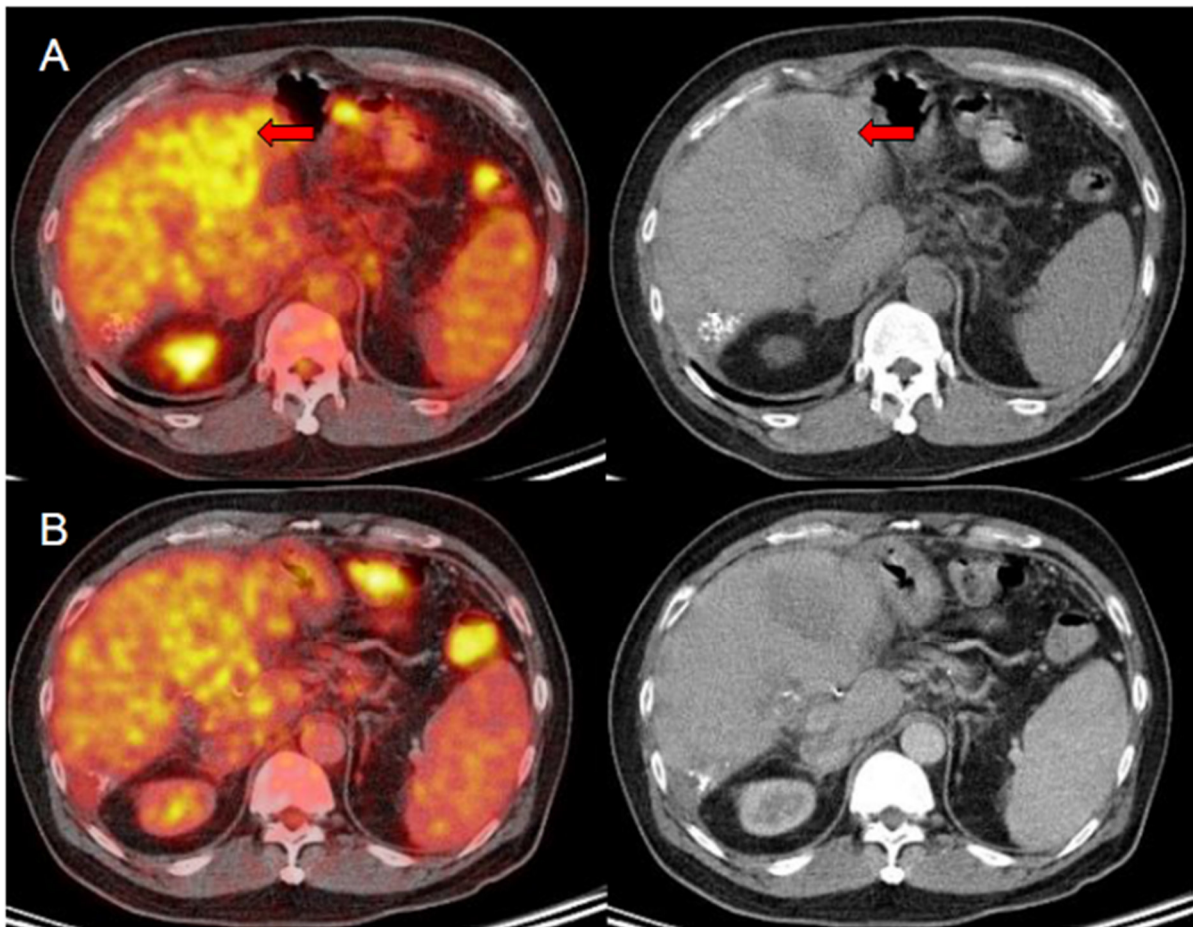


Abb 10 : FDG PET/CT Aufnahmen eines Patienten mit FDG positivem HCC vor Radioembolisation (A) sowie 4 Wochen danach (B). Die Läsionen sind durch den Pfeil markiert (Links: fusionierte PET/CT Aufnahme; rechts: unfusionierte CT Aufnahme). Der Patient war ein metabolischer Responder und hatte ein Gesamtüberlebenszeit von 11 Monaten nach Radioembolisation.

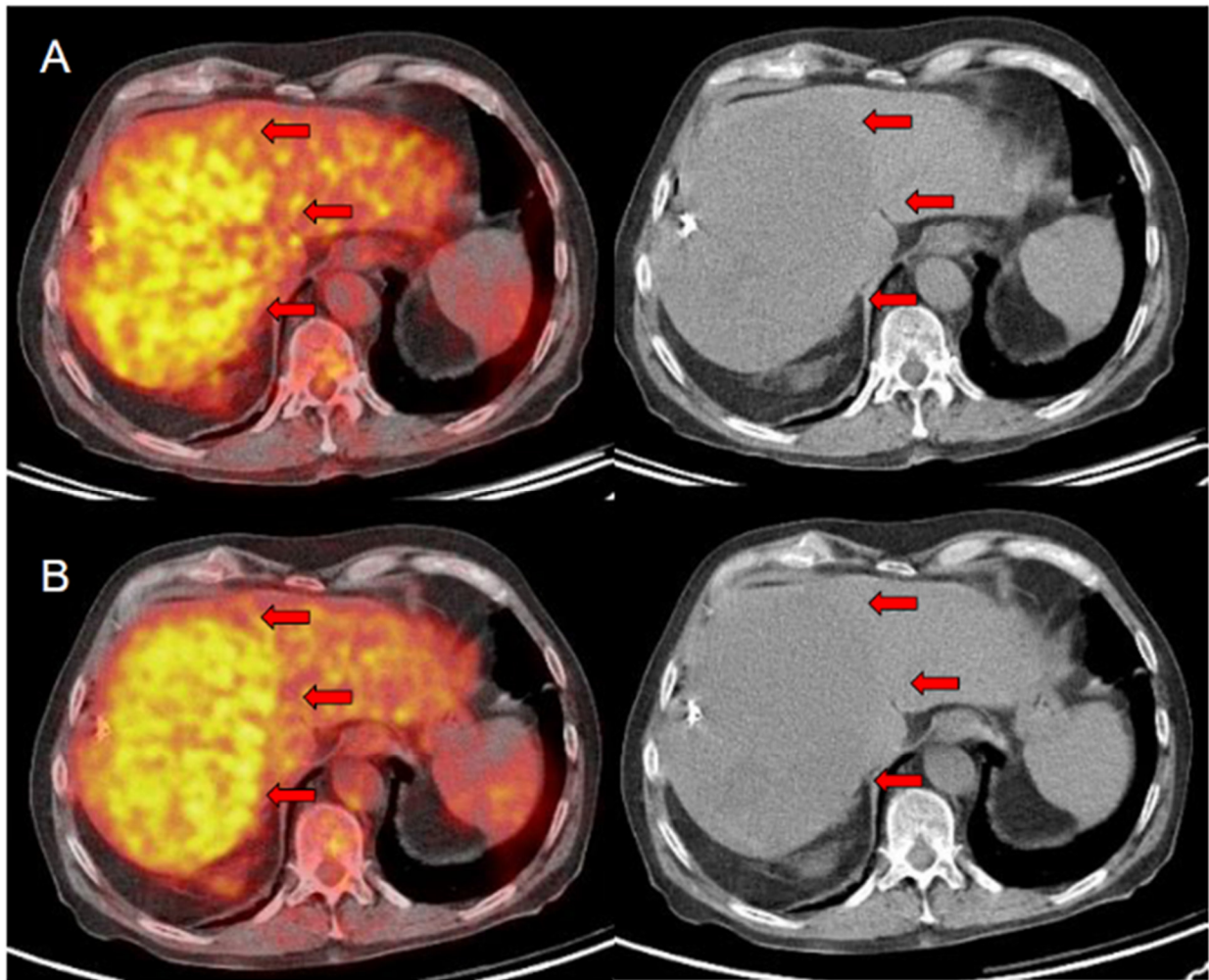


Abb 11 : FDG PET/CT Aufnahmen eines Patienten mit FDG positivem HCC vor Radioembolisation (A) sowie 4 Wochen danach. Die Läsionen sind durch das Pfeil markiert. Links: fusionierte PET/CT Aufnahme; rechts unfusionierte CT Aufnahme. Der Patient war ein metabolischer non-Responder und hatte eine Gesamtüberlebenszeit von 5 Monaten.

5.2 Toxizität

Für alle Patienten wurde anhand der Nebenwirkungskriterien des National Cancer Institute's (CTCAE v. 3.0) sowohl die akut auftretenden toxischen Ereignisse (innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlung) als auch die verzögerten toxischen Wirkungen (Tag 31-90 nach Behandlung) registriert (Trotti et al., 2003).

Die Nebenwirkungen (NW) wurden demnach in fünf Schweregrade eingestuft:

Grad 1 milde NW

Grad 2 moderate NW

Grad 3 starke NW

Grad 4 lebensbedrohliche NW

Grad 5 Tod aufgrund der NW.

Wir konnten in Rahmen dieser Studie folgende akute Toxizitätsereignisse anhand der Common Terminology Criteria for Adverse events v3.0 registrieren :

Auftreten von 2 Grad 3 (0,06 %), 4 Grad 2 (12,1 %) und 7 Grad 1 (21,1 %) Toxizitätsereignisse für Bilirubin.

Auftreten von 2 Grad 3 (0,06 %), 2 Grad 2 (0,06 %) und 14 Grad 1 (42,4 %) Toxizitätsereignisse für hepatische Transaminasen.

Auftreten von 13 Grad 1 Toxizitätsereignisse für Übelkeit (39,3 %).

Auftreten von 8 Grad 1 Toxizitätsereignisse für Dyspepsie und/oder Magenschmerzen (24,2 %).

Es wurden keine Todesereignisse die auf die Therapie zurückzuführen waren verzeichnet.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren noch 3 Patienten am Leben.

6. Diskussion

6.1. FDG-PET im Rahmen der Radioembolisationstherapie

Das HCC ist eine maligne Erkrankung mit einer sehr schlechten Prognose. In einer großen retrospektiven Studie konnte durch Greten et al. gezeigt werden, dass die mediane Überlebenszeit für alle Patienten 11 Monate betrug. Während die 1-Jahres-Überlebensrate noch bei 49 % lag, betrug sie nach 3 Jahren nur noch 19 %.

Die Überlebenszeit schwankt insgesamt erheblich je nach dem, ob eine Leberzirrhose vorliegt oder nicht und in welchem Child-Pugh-Stadium die Patienten sich befinden. Zusätzlich ändert sich die Überlebenszeit deutlich je nachdem ob eine partielle oder komplette Thrombose der Portalvene vorhanden ist. Erwartungsgemäß zeigen Patienten, die sich einer chirurgischen Therapie unterziehen, die längste Überlebenszeit (median 52 Monate) (Greten et al., 2005). Derzeit wird das Ansprechen auf eine Radioembolisationstherapie hauptsächlich anhand der RECIST oder EASL-Kriterien beurteilt (Therasse, 2000).

Beim HCC wurde jedoch eine schlechte Korrelation zwischen dem klinischen Ansprechen auf verschiedene neue therapeutische Ansätze wie die Radioembolisation und die oben genannten Assessment-Kriterien festgestellt. Dies führte zum Einführen der modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST) (Bruix, 2005; Lencioni, 2010).

Mit den klassischen radiologischen bildgebenden Verfahren ist es nicht möglich in einem frühen post-therapeutischen Intervall eine genaue Einschätzung des therapeutischen Ansprechen zu erreichen. Grund dafür ist dass die Evaluierung hauptsächlich auf Änderungen der Tumorgröße basieren. Diese brauchen jedoch mehr Zeit um in Erscheinung zu treten.

Die FDG-PET kann dagegen Änderungen der Tumorvitalität nachweisen. Dies hat sich bei verschiedenen Tumorentitäten als äußerst sensitive Methode zur frühen Einschätzung der Therapieantwort herausgestellt (Juweid, 2006).

Ebenfalls gezeigt werden, dass die FDG-PET zur frühen Einschätzung des progressfreien Überlebenszeitraum, im Rahmen einer Radioembolisationstherapie bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, Mamma Karzinoms oder

Cholangiozellulären Karzinoms den RECIST-Kriterien überlegen ist (Zerizer, 2012; Haug, 2012; 2011).

Der prädiktive Wert der prä-therapeutischen FDG-PET im Rahmen der Radioembolisation wurde für das HCC noch nicht ausreichend untersucht. Es wurde nach unserem bestem Wissen noch keine Studie zur frühen Beurteilung (< 3 Monate) des therapeutischen Ansprechens mit der FDG-PET nach Radioembolisation durchgeführt (Kucuk, 2013). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Fähigkeit der FDG-PET die Überlebensrate von Patienten mit nicht-resektablem HCC die mit 90Y-Microsphenen behandelt wurden einzuschätzen. Dabei wurden sowohl die prätherapeutische als auch das frühe therapeutische Ansprechen bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit beobachtet.

Unsere Studie, die mit n=33 Patienten durchgeführt wurde, ergab verlässliche Ergebnisse bezüglich der Vorhersagekraft der FDG-PET bei der Radioembolisationstherapie des HCC . Es wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass der prognostische Wert der FDG-PET im peri-interventionellen Management der SIRT-Therapie verschiedener Tumoren aussagekräftig ist (Szyszko et al., 2007; Wong et al., 2002 ; Jiao et al., 2007, Khodjibekova et al., 2007).

Die vorliegende Studie ist nach bestem Wissen und Gewissen die erste, die sich mit der peri-interventionellen Anwendung der FDG-PET im Rahmen der Radioembolisation beim HCC beschäftigt. In früheren Studien konnte festgestellt werden, dass die FDG-PET eine suboptimale Bildgebungsmethode für das HCC darstellt (Khan et al., 2000; Ady et al., 1995).

Wir konnten jedoch in unserer Studie nachweisen dass die metabolische FDG-Evaluation des HCC, bei Patienten die sich einer Radioembolisation unterziehen, einen entscheidenden prädiktiven und klinischen Wert besitzt.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass FDG-negative Patienten, mit einer medianen OS von 13 Monaten (95 % CI 7-19) insgesamt die beste Prognose der Kohorte hatten. Andererseits konnten wir bei den FDG-positiven Patienten einen signifikanten Unterschied bezüglich Ihres Responder Status nachweisen. Die von uns festgestellte medianen Überlebenszeiten betrugen 10 Monate bei den frühen metabolischen Responder sowie 5 Monate bei den non-Responder (p=0.003)

6.2. FDG-metabolische Beurteilung vor SIRT

Die FDG-PET wird zur metabolischen Grading verschiedener Tumorentitäten benutzt (Smyth et al., 2011; Weber et al., 2006) wie z. B. neuroendokrine Tumoren, Bronchial-Ca, Lungenmetastasen, Lebermetastasen und Pankreastumoren.

Dabei wird die Eigenschaft genutzt, dass Tumoren mit einem hohen Glukosemetabolismus und daher eine starke FDG-Aufnahme ein aggressiveres Verhalten aufweisen als solche mit niedrigem Glukosemetabolismus und niedriger FDG-Aufnahme. Die damit einhergehende kürzere Überlebenszeit für Tumoren mit hoher FDG-Aufnahme konnte ganz besonders bei Tumorentitäten, welche eine atypische FDG-Aufnahme zeigen, nachgewiesen werden. Dies sind zum Beispiel neuroendokrine Tumoren (Garin et al., 2009, Binderup et al., 2010) und das HCC (Shiomie et al., 2001).

Es gibt jedoch derzeit keine Daten für die prätherapeutische Beurteilung vor Radioembolisation beim HCC. Die vorliegende Studie stellt daher den ersten Nachweis einer signifikant längeren Überlebensrate von HCC-Patienten mit FDG-negativen Läsionen (metabolic low grade) im Rahmen einer Radioembolisationstherapie. Deren Überlebenszeit war signifikant länger als die von Patienten mit FDG-positiven Läsionen ($p=0.010$, Abbildung 6).

Falls dies durch größere Serien bestätigt werden sollte, könnte dieses Wissen zum Nutzen einer Verbesserung der Patientenauswahl, der Dosisberechnung und der Vorhersagekraft nach Radioembolisation führen.

6.3. FDG-metabolisches Ansprechen

Die frühe metabolische Auswertung durch FDG-PET wurde bereits für verschiedene Behandlungsrahmen und Tumorarten untersucht und gilt als relevantes sowie aussagekräftiges Prognosemittel. Für die Radioembolisation gibt es bereits mehrere Studien, die den Prognosewert der Auswertung des metabolischen Ansprechens untersucht haben. Dies unter anderem in Tumorentitäten wie das Leber-dominante metastatisches Kolorektales Karzinom (Zerizer et al., 2012, Wong et al., 2002, Szyszko

et al., 2007), das Cholangiozelluäres Carzinom (Haug et al., 2011) und das hepatisch-metastasiertes Mamma-Ca (Haug et al., 2012).

Für das HCC gibt es derzeit nur einen einzigen Bericht von Higashi (Higashi et al., 2010), welcher die frühe (ein Monat) post-therapeutische Auswertung nach transarterieller Chemoembolisation oder Chemotherapie untersucht hat. In unserer Studie wie auch in den oben genannten Studien zeigten FDG-metabolische Responder eine signifikant längere Überlebenszeit.

Die hier vorliegende Studie stellt den ersten Nachweis zur Durchführbarkeit einer frühen posttherapeutischen Evaluation des Therapieansprechens (Response Assessment), durch die FDG-PET bei HCC-Patienten im Rahmen einer Radioembolisationstherapie.

Für FDG-positive Patienten war die frühe metabolische Antwort ($>20\%$ Senkung der SUVmax der Zielläsion) mit einer signifikant längeren Überlebensrate (OS) assoziiert ($p=0.003$); Abbildung 7).

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die relativ kurze posttherapeutische Auswertungsphase von vier Wochen kein Hindernis zur erfolgreichen Prognose darstellt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt war es unklar ob eine metabolische Auswertung mit FDG-PET an einem so frühen Zeitpunkt nach der Therapie durchführbar ist. Dies hängt damit zusammen, dass der erhöhte Glukosemetabolismus durch postradiogene Effekte ein bekannter Störfaktor der metabolischen Bildgebung darstellt und so zu falsch positiven Ergebnissen führen kann (Castellucci et al., 2005 und Vallbohmer et al., 2009).

Die in unserer Studie vorgestellten Ergebnisse sind vielversprechend und deuten auf eine Anwendung der PET im peri-interventionellem Management der Radioembolisationstherapie von HCC Patienten.

Bei der multivariaten Analyse waren das FDG-metabolische Assessment und das BCLC-Stadium die einzig unabhängigen Überlebensprädiktoren.

Durch Auswertung des prä- und post-therapeutischen glukosemetabolischen-Status war es uns möglich die Patienten in 3 Gruppen zu unterteilen (Abbildungen: 6-8), die FDG-negativen, die frühmetabolischen Responder und die nicht-Responder. Diese Gruppen konnten sich durch signifikant unterschiedliche Überlebensraten auszeichnen ($p<0.001$, Abbildung 5).

6.4 Limitierungen

Diese Studie zeigt mehrere Begrenzungen. Erstens, stellt die retrospektive Natur unserer Studie eine allgemeine Beschränkung an den gezogenen Schlussfolgerungen dar.

Wenn man jedoch die Stärke des Vorhersagewerts der multivariaten Studie berücksichtigt, gibt es deutliche Hinweise auf die prognostische Relevanz der PET in unserem Studienrahmen.

Zweitens, stellt die relativ kleine Patientenzahl unserer Studienkohorte eine Einschränkung an den von uns durchgeführten Analysen.

Drittens ist die Art der Quantifizierung der FDG-Aufnahmen die in dieser Studie benutzt wurde einfach (simple) (SUVmax der Zieltumorläsion, T/L ratio) und berücksichtigt keine komplizierteren Parameter wie die Glukolyse der Tumorläsion (TLG) oder das metabolische Tumervolumen (MTV). Diese Untersuchungen wurden jedoch so konzipiert den einfachsten Ansatz anzuwenden, welcher auch von jeglichen anderen Zentren die ein PET/CT-Gerät besitzen reproduzierbar sein sollte. Die sollte auch ohne besonderen Voraussetzungen gegenüber der benutzten Soft und Hardware möglich sein.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, den prognostischen Wert der FDG-PET Untersuchung im Rahmen einer SIRT Radioembolisationstherapie zu erforschen.

Dies erfolgte anhand ermittelter SUV-Werte beim HCC.

Die Untersuchungen fanden an der Nuklearmedizinischen Klinik der Universität Bonn statt. Ein wichtiger Schwerpunkt dieser Arbeit war es zu untersuchen ob die FDG-PET dazu fähig ist, die Überlebenswahrscheinlichkeit der anhand der SUV differenzierten Gruppen signifikant zu ermitteln. Dies erfolgte sowohl in einem prä als auch post-therapeutischen Arbeitsrahmen.

Insgesamt wurde die Studie bei 33 Patienten durchgeführt. Diese bekamen eine prä- und post-therapeutische FDG-PET-Untersuchung, anhand der die jeweiligen SUV-Werte ermittelt wurden. Die Patienten erhielten nach jeweils vier Wochen eine FDG-PET-

Untersuchung. Durch diese Werte konnten die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt werden (FDG-negative, FDG-positive Responder und FDG-negative Responder). Es wurden für die jeweiligen Gruppen die Überlebenszeiten ermittelt und mit weiteren Kriterien verglichen. Erwartungsgemäß zeigten einerseits die FDG-negativen Patienten eine signifikant höhere Gesamtüberlebenszeit, andererseits die FDG-positiven Responder eine signifikant höhere Gesamtüberlebenszeit als die FDG-positiven non-Responder.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die FDG-PET beim HCC ebenso wie bei anderen Tumorentitäten im Rahmen einer SIRT-Therapie, eine effiziente Methode zur Prognoseermittlung darstellt. Bemerkenswerterweise ermöglicht die FDG-PET eine signifikante Prognoseeinschätzung bereits bei einem frühen post-therapeutischen Intervall von vier Wochen nach Radioembolisation. Dies könnte in der Zukunft einen Einfluss sowohl auf das Patientenmanagement als auch für die Individualisierung der Therapiestrategien haben.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 : BCLC Staging Klassifikation

Abb. 2 : Diagnosealgorithmus HCC

Abb. 3 : Schematische Darstellung der PET-Funktionsweise

Abb. 4 : Darstellung des FDG Stoffwechsels

Abb. 5 : Darstellung eines Tumorknotens mit Radioembolisation durch Mikrosphären

Abb. 6 : Die Kaplan-Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit (Overall survival; OS) zeigt eine signifikant längere OS für FDG-negative Patienten im Vergleich zur Gruppe der FDG-positiven Patienten $p=0.010$

Abb. 7 : Die Kaplan-Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit (Overall survival; OS) zeigt eine signifikant längere OS für FDG-negative Patienten im Vergleich zur Gruppe der FDG-positiven Responder $p=0.043$

Abb. 8 : Darstellung der Gesamtüberlebenszeit (OS) der FDG-positiven Patienten nach Radioembolisation. Die Kurve zeigt eine signifikant längere OS der frühen metabolischen Responder (FDG positive Responder: 10mo, 95 % CI 8-12) im Vergleich zu den Non-Responder (FDG positive Non-Responder: 5mo; 95 % CI 4-6) $p=0.003$

Abb. 10 : FDG PET/CT Bilder eines Patienten mit FDG-negativem HCC

Abb. 11 : FDG PET/CT Aufnahmen eines Patienten mit FDG positivem HCC vor Radioembolisation (A) sowie 4 Wochen danach

Abb. 12 : FDG PET/CT Aufnahmen eines Patienten mit FDG positivem HCC vor Radioembolisation (A) sowie 4 Wochen danach

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 : Therapieoptionen für das HCC

Tab. 2 : Baseline Charakteristika des Patientenkollektiv

Tab. 3 : Uni und multivariate Analyse der Faktoren mit einem potentiellen Einfluss auf das Gesamtüberleben

Literaturverzeichnis

Ahmadzadehfar H, Meyer C, Pieper CC, Ezziddin S, Wilhelm KE. Feasibility of temporary protective embolization of normal liver tissue using degradable starch microspheres during radioembolization of liver Tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Feb; 41: 231-237

Allgaier HP, Becker G, Blum HE. Therapiestudie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms. Dt Ärzteblatt 2000; 30 : A-2043

Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O Yefremov N. Clinical performance of PET/CT in evaluation o cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med. 2003, Aug 44: 1200-1209

Berry J.D, Cook GJ. Positron emission tomography in oncology. Br med Bull 2006; 79-80: 171-186

Bienert M., McCook B, Carr BI, Geller DA, Sheetz M, Tutor C. 90Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in 18F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32: 778-787

Biersack H.J. Evaluation of PET-CT: product safety, clinical usefulness, reimbursement in Germany and the USA. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2009; 52: 594-600

Blum HE, Hopt UT. Hepatozelluläres Karzinom – Pathogenese und das Problem der Multizentrität Chirurg 2003;74: 709-716

Bockisch A., Beyer T, Antoch G, Veit P, Muller S, Pink R, Rosenbaum S, Kuhl H. [Principles of PET/CT and clinical application]. Der Radiologe 2004; 44: 1045-1054

Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl med 2003 Dez: 30; BP 115-124

Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. Hepatology 2008; 48: 137-145

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001; 35: 421-430

Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. Lancet 2009;373: 614-616

Bühl A, P. Zöfel. SPSS 11. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 8. Auflage

Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, Fornari F, Del Vecchio Blanco C, de Sio I. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicenter study. Gut 2004; 53: 1356-1362

Cox B, Mackie TR, Eliceiri KW. The sweet spot: FDG and other 2-carbon glucose analogs for multi-modal metabolic imaging of tumor metabolism. Am J Nucl Med Mol Imaging 2015; 5: 1-13

Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F et al.: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. Ann Surg 1999; 230: 1-8

Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, Hendler AL, Goin JE.. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. J Nucl Med 2000; 41:1673-1681

Edmondson H.A, Steiner P.E. Primary Carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 1954; 7: 462-503

El-Serag HB, Mason AC: Rising incidence of the hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 199; 34: 745-750

El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA: The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. Ann Intern Med 2003; 139: 817

El Saadany S, Tepper M, Mao Y, Semenciw R, Giulivi A. An epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in Canada. Can J Public Health 2002; 93: 443-446

Endo K., Oriuchi N, Higuchi T, Lida Y, Hanoaka H, Miyakubo M, Ishikita T, Koyama K. PET and PET/CT using 18F-FDG in the Diagnosis and Management of cancer Patients. Int J Clin Oncol 2006; 11:286-296

Evert M, Dombrowsky F, Der Pathologe 2008; Auflage 29: 47-52

Farinati F., Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegna L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M, Trevisani F (the Italian Liver Cancer Group). Diagnostic and prognostic role of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? Am J Gastroenterol 2006; 101: 524-532

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010; 127: 2893-2917

Flemming P, Wilkens L, H.H. Kreipe. Histopathologische Diagnostik primärer Lebertumoren. Pathologe 2001; 22: 184-190

Forner A, Gilabert M, Bruix J. Treatment of intermediate Stage hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews clinical oncology* 2014; 11:525-535

Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127: 194-205

Gibson JB, Wu PC, Ho JC. Hepatitis B surface antigen, hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hong kong: a necropsy study: 1963-1976. *British Journal of Cancer* 1980 September; 42: 370-377

Gibson JB, Sobin LH ed. Histological typing of tumors of the liver, biliary tract and pancreas. *International Histological Classification of Tumors* New-York, Berlin: Springer Verlag, 1994

Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, Goin K, Van Buskirk M, Thurston K. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *JVIR* 2005; 16: 205–213

Gallamani A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in Oncology. *Cancers* 2014; 6: 1821–1889

Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, Klempnauer J, Galanski M, Manns MP.: Survival rate in Patients with HCC: a retrospective analysis of 389 Patients in *Br J Cancer*. 2005 May 23; 92: 1862-1868

Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ.. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-1213

Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, Zech CJ, Michl M, Laubender RP, Uebleis C, Bartenstein P, Heinemann V, Hacker M. 18F-FDG PET/CT predict survival after radioembolisation of hepatic metastases from breast cancer. *J Nucl Med*. 2012; 53: 371-377

Haug AR, Heinemann V, Bruns CJ, Hoffmann R, Jakobs T, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET independently predicts survival in patients with cholangiocellular carcinoma treated with cholangiocellular carcinoma treated with 90Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 1037-1045

Herold G, Tumoren der Leber. In Herold Gerd, Hrsg. *Innere Medizin: Köln*, Herold Gerd 2016: 565-567

Hundeshagen H, Biersack HJ, Büll U, Felix R, Günnewig BJ, Heiss WD, Hör G, Jordan K, Knapp WH, Müller-Gärtner HW,. Positron emission tomography. Clinical research, diagnostic value, future developments. *Nuklearmedizin* 1994 April; 33: 145-153

Huppert PE, Viebahn R, Duda SH, Lauchart W: Interventionellradiologische Therapieverfahren beim hepatozellulären Karzinom. *Zentralblatt für chirurgie* 1994; 19: 787-793

Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, Ryu RK, Omary RA, Salem Radioembolisation for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 1664-1669

International Agency for Research on Cancer(IARC). Edited by St. R. Hamilton, L. A. Aaltonen. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARCPress, Lyon 2000

Ishak, K. G., Z. D. Goodman, J. Th. Stocker. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*. Armed Forces Institute of Pathology 2001; 3: 31

Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177: 303-306

Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assessment of cancer Therapy. *N Engl J Med*. 2006; 354: 496-507.

Kennedy, A., Nag S, Salem R. Recommendations for radioembolization of Hepatic malignancies using Yttrium-90 microspheres brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolisation brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 13-23

Kim YS, Lfave JW, Maclean LD. The use of radiating microspheres in the treatment of experimental and human malignancy. *Surgery* 1962; 52: 220-231

Krause BJ , Schwarzenböck S, Souvatzoglou M., FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res*. 2013; 187: 351-369

Kucuk ON, Soydal C, Araz M, Bilgic S, Ibis E. Prognostic importance of 18F-FDG uptake pattern of hepatocellular cancer patients who received SIRT. *Clin Nucl Med*. 2013; 38: 283-289

Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, Liu CS, Salem R, Sangro B, Shuter B, Wang SC Patient Selection and Activity Planning guide for Selective internal Radiotherapy with Yttrium-90 Resin Microspheres; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2012; Vol.82 :401-407

Lencioni, R., Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assesment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liv Dis*. 2010; 30: 52-60

Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bartolozzi C. Assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of power Doppler US and color Doppler US. *Radiology* 1996;201:353-358

Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*.2002; 50: 881-885

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390

Liaw, YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009 Feb; 373: 582-592

Lin, G., Lunderquist A, Hägerstrand I, Boijesen E. Postmortem examination of the blood supply and vascular pattern of small liver metastases in man. *Surgery* 1984; 96: 517–526

Livrhaghi, T, Goldberg SN, Lazzaroni S. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661

Machulla, H.J., [Examples from Practice. PET diagnosis in Oncology.] *Pharm unserer Zeit* 2005; 34: 490-497

Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-716

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.

Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, Shao Y, Wu Z, Liu G, Wang X, Sun Z. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36: 1214-1220

Mohnike W, Hör G, Beyer T Hrsg. Technik und Anwendung der PET/CT in : PET/CT-Atlas: Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik. Berlin Heidelberg New-York: Springer 2011

Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 963: 13-20

Nair S, Shiv Kumar K, Thuluvath PJ, Shivakumar KS. Mortality from hepatocellular and biliary cancers: changing epidemiological trends. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 167-171

Nutt R.,1999 ICP Distinguished Scientist Award. The history of positron emission tomography. *Mol Imaging Bio* 2002; 4: 11-26

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Prognosis in Relation to Treatment: Study of 850 Patients. *Cancer* 1985; 56:918-928

Okuda K, Clinical aspects of hepatocellular carcinoma: analysis of 134 cases. Okuda K, Peters RL ed. *Hepatocellular carcinoma*. New York: John Wiley & Sons 1976, 407-415

Parkin DM, Bray FI, Devesa S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Lancet Oncol*. 2001 Sep; 2: 533-543

Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 123-144

Pinilla I, Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N: Integrated FDG PET/CT : Utility and Applications in clinical Oncology. *Clinical med Oncol*. 2008; 2: 181-198

Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg*. 1995; 19: 807-813

Rickes S, Ocran K, Schulze S, Wermke W. Evaluation of Doppler sonographic criteria for the differentiation of hepatocellular carcinomas and regenerative nodules in patients with liver cirrhosis. *Ultraschall Med* 2002; 23: 83-90

Roessner A, Pfeifer U; Müller H, Grundmann HK Hrsg. Allgemeine Pathologie und Grundlagen der Speziellen Pathologie, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 2008

Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (Therasphere): safety, tumor response, and survival. *Jvasc Interv Radiol*. 2005; 16:1627-1639

Ibrahim S et al. Salem R¹, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010; 138: 52-64

Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, Panizo A, Gil B, Inarrairaegui M, Herrero I, Quiroga J, Prieto J. Radioembolisation using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66: 792-800

Sarfaraz M, Kennedy AS, Cao ZJ, Sackett GD, Yu CX, Lodge MA, Murthy R, Line BR, Van Echo DA. Physical aspects of yttrium-90 microsphere therapy for nonresectable hepatic tumors. *Med Phys* 2003; 30: 199–203

Schacherer D, Schlottmann K. Diagnostik und Staging des HCC. *Hepatitis and more* 2009; 1

Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma, epidemiological trends and risk factors. *Dig. Diss.* 2009; 27: 80-92

Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006 Feb; 238: 405-422

Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin liver Dis.* 2010 Feb, 30: 3-16

Solaß W, Tannapfel A. Histopathologie und Leberbiopsie des Hepatozellulären Karzinoms. *Viszeralmedizin* 2013; 29: 78-83

Song P, Tobe RG, Inagaki Y, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W. The management of hepatocellular carcinoma around the world: a comparison of guidelines from 2001 to 2011. *Liver Int.* 2012; 32: 1053-1063

Tannapfel A, Wittekind C. Pathologie des hepatozellulären Karzinoms *Chir Gastroenterol* 2003; 19: 225-230

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for the Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 205-216

Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 133-145

Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P: Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2220-2232

Tsurusaki M, Okada M, Kuroda H, Matsuki M, Ishii K, Murakami T : Clinical application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment and evaluation after therapy for malignant hepatic tumor. *J Gastroenterol.* 2014; 49: 46-56

Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P, CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 2003. 13 :176-181

Van der Veldt A, Egbert F, Lammertsma A. Positron emission tomography as a method for measuring drug delivery to tumors in vivo: the example of [11C]docetaxel. *Front. Oncol.* 2013;3:208

Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagorney DM. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1527–1536

World Health Organization (WHO). Mortality database. Available from: <http://www.who.int/whosis/en>

Wong CY, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [18F]FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 815-820

Yan P, Yan L. Staging of HCC. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 491-495

Yu, M.C., Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 72-78

Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, Hatice G, Habib N, Barwick T. The role of early (18) F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after (90) Y radioembolisation: comparison with RECIST and tumour density criterias. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 1391-1399

Zieren J, Zieren HU, Müller JM. Leberresektion wegen primärer Lebermalignome. *Langenbecks Arch Chir* 1994; 379: 159-167

Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 326-332

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

--European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013; 53: 39-45

Sabet Amir, Ahmadzadehfar Hojjat, Bruhman Julien, Sabet Amin, Meyer Carsten, Wasmuth Jan-Christian, Pieper Claus-Christian, Biersack Hans-Jürgen, Ezziddin Samer.
18F-FDG PET independently predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with 90 Y-microsphere radioembolization.

--The Journal of Nuclear Medicine, 2013; 54 (Supplement 2): 1479.

Nuklearmedizin 2014; 53/2: 39-45

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die am Zustandekommen dieser Dissertation beteiligt waren.

Insbesondere danke ich meiner Frau und meine Eltern die mich zur Vollendung dieser Arbeit motiviert haben. Ich danke Hashem ohne den nichts gegangen wäre.